

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類7 C07B 41/12, 43/06, C07C 231/02, 233/11, 233/05, 233/65, 235/46, 235/54, 231/12, 233/47, 269/06, 271/22, 233/09, C07D 501/06, B01J 31/02, C07K 1/10	A1	(11) 国際公開番号 WO00/53544 (43) 国際公開日 2000年9月14日(14.09.00)		
<table border="0" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 50%; vertical-align: top;">(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00834 (22) 国際出願日 2000年2月15日(15.02.00) (30) 優先権データ 特願平11/60765 1999年3月8日(08.03.99) JP 特願平11/137693 1999年5月18日(18.05.99) JP 特願平11/293202 1999年10月15日(15.10.99) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 トクヤマ(TOKUYAMA CORPORATION)[JP/JP] 〒745-0053 山口県徳山市御影町1番1号 Yamaguchi, (JP) (72) 発明者 および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 岩崎史哲(IWASAKI, Fumiaki)[JP/JP] 三春美智子(MIHARU, Michiko)[JP/JP] 平野直樹(HIRANO, Naoki)[JP/JP] 西條昌子(SAIJO, Masako)[JP/JP] 〒745-0053 山口県徳山市御影町1番1号 株式会社 トクヤマ内 Yamaguchi, (JP) 谷 昇平(TANI, Shohei)[JP/JP] 〒655-0006 兵庫県神戸市垂水区本多聞6-23-17 Hyogo, (JP)</td><td style="width: 50%; vertical-align: top;">国嶋崇隆(KUNISHIMA, Munetaka)[JP/JP] 〒651-2275 兵庫県神戸市西区榎野台5-1-6 Hyogo, (JP) 寺尾啓二(TERAOK, Keiji)[JP/JP] 〒654-0134 兵庫県神戸市須磨区多井畑東町28-2 Hyogo, (JP) (74) 代理人 鈴木郁男(SUZUKI, Ikuo) 〒105-0002 東京都港区愛宕1丁目6番7号 愛宕山弁護士ビル806号 Tokyo, (JP) (81) 指定国 CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) 添付公開書類 国際調査報告書</td></tr></table>			(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00834 (22) 国際出願日 2000年2月15日(15.02.00) (30) 優先権データ 特願平11/60765 1999年3月8日(08.03.99) JP 特願平11/137693 1999年5月18日(18.05.99) JP 特願平11/293202 1999年10月15日(15.10.99) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 トクヤマ(TOKUYAMA CORPORATION)[JP/JP] 〒745-0053 山口県徳山市御影町1番1号 Yamaguchi, (JP) (72) 発明者 および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 岩崎史哲(IWASAKI, Fumiaki)[JP/JP] 三春美智子(MIHARU, Michiko)[JP/JP] 平野直樹(HIRANO, Naoki)[JP/JP] 西條昌子(SAIJO, Masako)[JP/JP] 〒745-0053 山口県徳山市御影町1番1号 株式会社 トクヤマ内 Yamaguchi, (JP) 谷 昇平(TANI, Shohei)[JP/JP] 〒655-0006 兵庫県神戸市垂水区本多聞6-23-17 Hyogo, (JP)	国嶋崇隆(KUNISHIMA, Munetaka)[JP/JP] 〒651-2275 兵庫県神戸市西区榎野台5-1-6 Hyogo, (JP) 寺尾啓二(TERAOK, Keiji)[JP/JP] 〒654-0134 兵庫県神戸市須磨区多井畑東町28-2 Hyogo, (JP) (74) 代理人 鈴木郁男(SUZUKI, Ikuo) 〒105-0002 東京都港区愛宕1丁目6番7号 愛宕山弁護士ビル806号 Tokyo, (JP) (81) 指定国 CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) 添付公開書類 国際調査報告書
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00834 (22) 国際出願日 2000年2月15日(15.02.00) (30) 優先権データ 特願平11/60765 1999年3月8日(08.03.99) JP 特願平11/137693 1999年5月18日(18.05.99) JP 特願平11/293202 1999年10月15日(15.10.99) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 トクヤマ(TOKUYAMA CORPORATION)[JP/JP] 〒745-0053 山口県徳山市御影町1番1号 Yamaguchi, (JP) (72) 発明者 および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 岩崎史哲(IWASAKI, Fumiaki)[JP/JP] 三春美智子(MIHARU, Michiko)[JP/JP] 平野直樹(HIRANO, Naoki)[JP/JP] 西條昌子(SAIJO, Masako)[JP/JP] 〒745-0053 山口県徳山市御影町1番1号 株式会社 トクヤマ内 Yamaguchi, (JP) 谷 昇平(TANI, Shohei)[JP/JP] 〒655-0006 兵庫県神戸市垂水区本多聞6-23-17 Hyogo, (JP)	国嶋崇隆(KUNISHIMA, Munetaka)[JP/JP] 〒651-2275 兵庫県神戸市西区榎野台5-1-6 Hyogo, (JP) 寺尾啓二(TERAOK, Keiji)[JP/JP] 〒654-0134 兵庫県神戸市須磨区多井畑東町28-2 Hyogo, (JP) (74) 代理人 鈴木郁男(SUZUKI, Ikuo) 〒105-0002 東京都港区愛宕1丁目6番7号 愛宕山弁護士ビル806号 Tokyo, (JP) (81) 指定国 CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) 添付公開書類 国際調査報告書			
(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING CARBOXYLIC ACID DERIVATIVE AND CONDENSING AGENT COMPRISING QUATERNARY AMMONIUM SALT (54) 発明の名称 カルボン酸誘導体の製造方法及び四級アンモニウム塩からなる縮合剤 (57) Abstract A process for producing a carboxylic acid derivative characterized by mixing a quaternary ammonium salt having a specific triazine ring in the molecule, a carboxylic acid compound, and a compound having a nucleophilic functional group to conduct the condensation reaction of the carboxylic acid compound with the compound having a nucleophilic functional group; and a condensing agent comprising the quaternary ammonium salt. By the process, the condensation reaction can be conducted under mild conditions and a carboxylic acid derivative, especially an amide or ester compound, can be obtained in high yield.				

(57)要約

分子内に特定のトリアジン環を有する四級アンモニウム塩、カルボン酸化合物、及び求核性の官能基を有する化合物を混合して、カルボン酸化合物と求核性の官能基を有する化合物との縮合反応を行なうことを特徴とするカルボン酸誘導体の製造方法、及び該四級アンモニウム塩からなる縮合剤が提供される。本発明によれば、温和な条件下で縮合反応を行うことができ、カルボン酸誘導体、特にアミド化合物又はエステル化合物を高い収率で得ることができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明 細 書

カルボン酸誘導体の製造方法及び
四級アンモニウム塩からなる縮合剤

〔技術分野〕

本発明は、カルボン酸誘導体、特にアミド化合物又はエステル化合物の製造方法に関する。

本発明はまた、四級アンモニウム塩からなる縮合剤、特にアミド化合物又はエステル化合物を製造する際に好適に使用される縮合剤に関する。

〔背景技術〕

カルボン酸誘導体、特にアミド化合物及びエステル化合物は、医薬、農薬、染料、高分子化合物等の様々な有機化合物の基本骨格を形成する極めて重要な化合物である。このため、カルボン酸誘導体の製造方法は古くから検討されている。

例えば、アミド化合物の製造方法としては、エステル化合物とアミン化合物との交換反応によるアミド化合物の製造方法或いはカルボン酸化合物とアミン化合物から

直接アミド化合物を製造する方法等が特に一般的な製造方法である。また、エステル化合物の製造方法としては、酸の存在下にカルボン酸化合物とアルコール化合物から直接エステル化合物を製造する方法、或いはカルボン酸化合物と塩化チオニル等の酸ハロゲン化剤を反応させてカルボン酸ハライドを生成させた後、アルコール化合物と作用させることによってエステル化合物を製造する方法が特に一般的な製造方法である。

しかしながら、アミド化合物の製造方法は加熱下に行われるため、熱的に不安定な化合物或いは同一分子内にアミノ基とアルコキシカルボニル基を有する化合物に適用することは不可能であった。また、エステル化合物の製造方法は酸性条件下に行われるため、酸に対して不安定な化合物には適用する事はできなかった。

この課題を解決することを目的として、温和な条件下でアミド化合物を製造するために縮合剤を用いた様々な方法が提唱されており、ジシクロヘキシルカルボジイミド、或いは塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等に代表されるカルボジイミド系の縮合剤を用いた方法は工業的に利用される最も汎用的な方法となっている。

しかしながら、カルボジイミド系の縮合剤は、かぶれ等の問題を引き起こす化合物が少なくないため作業環境上細心の注意を払わなくてはならない上に、プロトン性有機溶媒中での縮合反応に使用した場合には高い反応収

率が望めない等の課題を有していた。

一方、アミド化合物合成用縮合剤としてカミンスキー (Z. J. Kaminski) らによって提唱された 4 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチルモルホリニウムクロライド {ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、63 巻、4248 ~ 4255 頁、1998 年 (J. Org. Chem., 63, 4248 - 4255 (1998))} は、カルボジイミド系縮合剤が皮膚にかぶれを引き起こし易くその取扱いに注意を要するのに対し、このような問題が無いことから注目を集めている。

また、エステル化合物の製造に関しては、穏和な条件下でエステル化合物を製造する方法として、向山らによって提唱されたピリジニウムオキサイド化合物 {ブレチン オブ ケミカル ソサイアティー オブ ジャパン (Bull. Chem. Soc. Jpn.)、50 巻、1863 - 1866 頁 (1977)} からなる縮合剤を用いる方法が知られている。

しかしながら、前記文献に記載されているカミンスキー等によって提唱された縮合剤を用いたアミド化合物の製造方法では、カルボン酸化合物と縮合剤をそれぞれ等モル反応させて中間体としての反応性誘導体を一旦生成させた後に、該反応性誘導体とアミン化合物とを反応させてアミド化合物を得ているため、その収率は 17 ~ 73 % とばらつきが大きく、満足の行くものではなかった。

また、エステル化合物の製造に使用される上記のピリジニウムオキサイド化合物には、該ピリジニウムオキサイド化合物を製造する際に、発ガン性が指摘されているヨウ化メチルを用いなければならないため、作業環境に細心の注意を払わなければならないという問題があった。

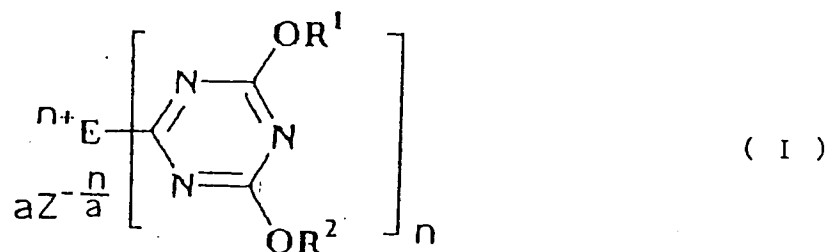
この様に、従来 of 縮合剤を用いたカルボン酸誘導体の製造は、反応収率、又は縮合剤の取扱い時或いはその製造時における安全性等の点で必ずしも満足の行くものではなかった。

[発明の開示]

本発明は、温和な条件で縮合反応を行うことができ、カルボン酸誘導体、特にアミド化合物又はエステル化合物を高い収率で得ることができる、カルボン酸誘導体の製造方法を提供することを目的とする。

本発明はまた、カルボン酸誘導体を高い収率で得ることができる縮合剤を提供することをも目的とする。

本発明によれば、下記一般式 (I)



(式中、

E は、三級アミノ基を 1 又は 2 個有する 1 又は 2 価の有機基であり；

n は、E が三級アミノ基を 1 個有するときは 1 であり、E が三級アミノ基を 2 個有するときは 2 であり；

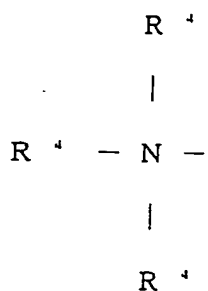
R¹ 及び R² はそれぞれ独立に炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、又は炭素数 6 ～ 8 のアリール基を示し；

a は 1 又は 2 で n が 1 のときは 1 であり；

Z^{-(n/a)} は (n / a) 価のカウンターアニオンを示す。)

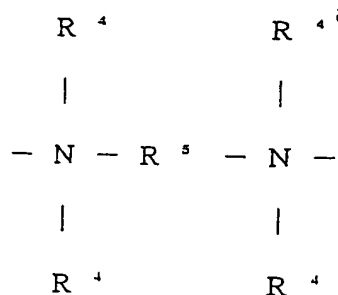
で示される四級アンモニウム塩、カルボン酸化合物、及び求核性の官能基を有する化合物を混合して、カルボン酸化合物と求核性の官能基を有する化合物との縮合反応を行なうことを特徴とするカルボン酸誘導体の製造方法が提供される。

尚、上記一般式 (I) において、E は、具体的には、例えば、三級アミノ基を 1 個有するときは、



(式中、 R^4 は、同一でも異なってもよく、少なくとも四級窒素原子に結合する原子が炭素原子である 1 価の有機基であり、複数の R^4 が互いに結合して 2 価又は 3 価の有機基を形成してもよい。)

と表すことができ、また、三級アミノ基を 2 個有するときは、



(式中、 R^4 は、同一でも異なってもよく、少なくとも四級窒素原子に結合する原子が炭素原子である 1 価の有機基であり、 R^5 は、少なくとも四級窒素原子に結合する原子が炭素原子である 2 価の有機基であり、 R^4 及び R^5 の全てあるいは何れかが互いに結合して 2 ～ 6 価の有機基を 1 以上形成してもよい。)

と表すことができる。

本発明の製造方法においては、

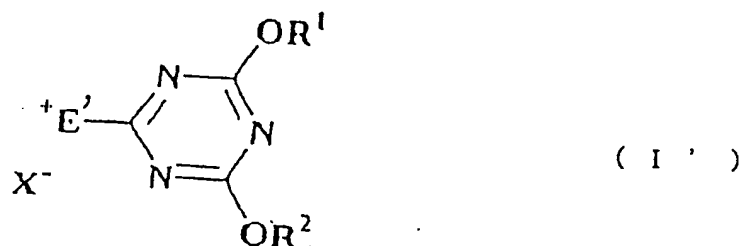
1. 水、プロトン性有機溶媒、又は水を含む有機溶

媒中で縮合反応を行なうこと、特に、水を含有する有機溶媒を再使用して縮合反応を行うこと、

2. 求核性の官能基を有する化合物がアミン化合物であり、カルボン酸誘導体がアミド化合物であること、例えば、(1) カルボン酸化合物として2-アミノチアゾール酢酸誘導体を用い、アミン化合物として7-アミノセファロスポラン酸誘導体を用いて、アミド化合物としてセフェム系化合物を製造すること、(2) カルボン酸化合物としてアミノ基が保護されたアミノ酸誘導体を用い、アミン化合物としてカルボキシル基が保護されたアミノ酸誘導体を用いて、アミド化合物としてペプチド化合物を製造すること、

3. 求核性の官能基を有する化合物がアルコール化合物であり、カルボン酸誘導体がエステル化合物であること、この場合に、特に、カルボン酸化合物としてアミノ基が保護されたアミノ酸化合物誘導体を用いること、

4. 前記一般式(I)で示される四級アンモニウム塩が、下記一般式(I')及び(II)で示される四級アンモニウム塩から選ばれる少なくとも1種の四級アンモニウム塩であること、

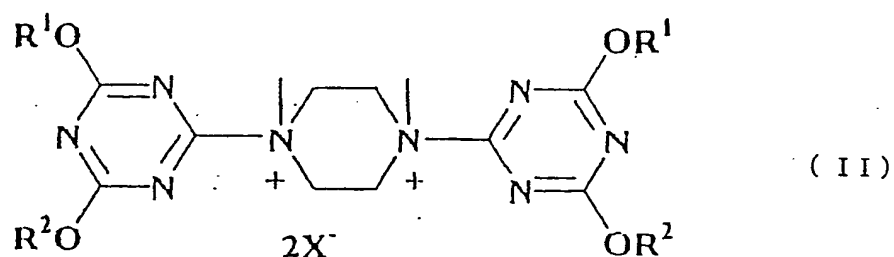


(式 中 、

R¹ 及び R² はそれぞれ独立に炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、
又は炭素数 6 ～ 8 のアリール基を示し；

E' は三級アミノ基を 1 個有する 1 価の有機基を示し；

X⁻ はクロルアニオン、過塩素酸アニオン、又は四弗化ホ
ウ素アニオンを示す。)

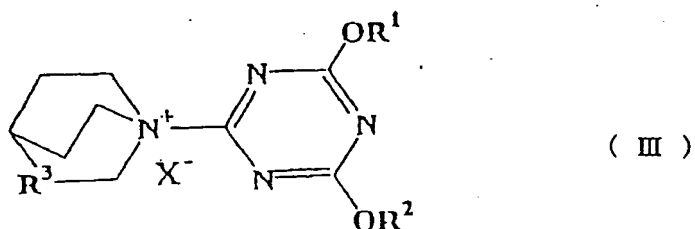


(式 中 、

R¹ 及び R² はそれぞれ独立に炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、
又は炭素数 6 ～ 8 のアリール基を示し；

X⁻ はクロルアニオン、過塩素酸アニオン、又は四弗化ホ
ウ素アニオンを示す。)

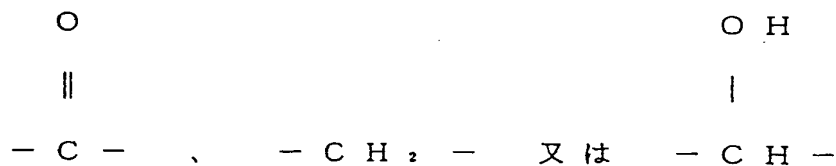
この場合、特に前記一般式 (I) で示される四級アンモニウム塩が、下記一般式 (III) で示される四級アンモニウム塩であること、



(式中、

R¹及びR²は、それぞれ独立に、炭素数1～4のアルキル基又は炭素数6～8のアリール基であり；

—R³—で示される基は、下記



で示される何れかの基であり、X⁻はクロルアニオン、過塩素酸アニオン、又は四弗化ホウ素アニオンである。)が好ましい。

本発明によればまた、前記一般式 (III) で示される新規な四級アンモニウム塩が提供される。

本発明によれば更に、前記一般式 (I) で示される四級アンモニウム塩からなる縮合剤、特に、前記一般式

(I') 及び (II) で示される四級アンモニウム塩から選ばれる少なくとも1種の四級アンモニウム塩からなる縮合剤、特に、前記一般式 (III) で示される四級アンモニウム塩からなる縮合剤が提供される。

本発明によれば、前記一般式 (I) で示される四級アンモニウム塩の縮合剤としての使用が提供される。

本発明の製造方法では、縮合剤、カルボン酸化合物、及びアミン化合物が共存する状態で反応を行う点で、前記カミンスキーらの方法と異なっており、反応収率も約80%と高くなっている。

前出のカミンスキー等の方法で使用されている縮合剤である4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリウム塩は、前記一般式 (I') においてR¹ 及びR² がメチル基で、E⁺ が4-メチルモルホリウムカチオンであるものであるが、本発明の製造方法で使用する縮合剤の内、これ以外のものは、今回初めて縮合剤としての用途があることが見出されたものである。

本発明では、上記縮合剤の内でも、カウンターアニオンが四弗化ホウ素アニオンであるものは、爆発性の問題がないのみならず、水を含めたあらゆる有機溶媒に対して分散性に優れているため好適である。

また、カウンターアニオンがクロルアニオンであるものは、原料の入手が容易で安価に製造できるという利点がある。

[発 明 を 実 施 す る た め の 最 良 の 形 態]

< 四 級 ア ン モ ニ ウ ム 塩 か ら な る 縮 合 剤 >

本 発 明 の 製 造 方 法 で は 、 前 記 一 般 式 (I) で 示 さ れ る 四 級 ア ン モ ニ ウ ム 塩 か ら な る 縮 合 剤 を 使 用 す る 。

本 発 明 の 縮 合 剤 は 、 一 般 式 (I) で 示 さ れ る よ う に 、 四 級 窒 素 原 子 に ト リ ア ジ ン 環 が 結 合 し た 化 学 構 造 を 分 子 内 に 1 又 は 2 個 有 し て い る こ と が 特 徴 で あ る 。 し か も 、 こ の ト リ ア ジ ン 環 は 、 4 位 及 び 6 位 が ア ル コ キ シ 基 又 は ア リ ー ル オ キ シ 基 で 置 換 さ れ た 1 , 3 , 5 - ト リ ア ジ ン 環 で あ り 、 2 位 で 四 級 窒 素 原 子 に 結 合 し て い る こ と も 特 徴 で あ る 。

四 級 窒 素 原 子 に は 、 ト リ ア ジ ン 環 の 他 に 3 つ の 炭 素 原 子 が 結 合 し て い る (二 重 結 合 に よ り 炭 素 原 子 と 結 合 し て い る 場 合 は 、 他 の 2 つ の 炭 素 原 子 が 結 合 し て い る) が 、 こ れ ら 炭 素 原 子 は 、 互 い に 別 個 の 3 つ の 有 機 基 に 含 ま れ て い て も よ い し 、 1 又 は 2 の 有 機 基 に 含 ま れ て い て も よ い 。 窒 素 原 子 と 他 の 3 つ の 炭 素 原 子 に よ っ て 三 級 ア ミ ン が 形 成 さ れ て い る こ と か ら 、 本 発 明 の 縮 合 剤 は 、 三 級 ア ミ ン と 4 , 6 - ア ル コ キ シ 又 は ア リ ー ル オ キ シ 基 - 1 , 3 , 5 - ト リ ア ジ ン - 2 - イ ル と か ら 表 す こ と が で き る 。

前 記 一 般 式 (I) の 好 適 な 例 を 挙 げ る と 、 前 記 一 般 式 (I ') 及 び (II) で 示 さ れ る 四 級 ア ン モ ニ ウ ム 塩 か ら

選ばれる少なくとも1種からなる縮合剤を挙げることができる。

前記一般式 (I') で示される四級アンモニウム塩の内でも、特に、前記一般式 (III) で示される四級アンモニウム塩は、本発明者らにより初めて製造された化合物であり且つ本発明の製造方法において縮合剤として好適なものである。

前記一般式 (I)、(I')、(II) 及び (III) において、R¹ 及び R² は、それぞれ独立に炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、又は炭素数 6 ~ 8 のアリール基である。炭素数 1 ~ 4 のアルキル基としてはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基等を挙げる事ができ、炭素数 6 ~ 8 のアリール基としてはフェニル基、トリル基、キシリル基等を挙げる事ができる。これらの中でも、特に合成が容易という意味において、メチル基、エチル基等のアルキル基、フェニル基等のアリール基が好適に採用される。

また、式中の E は、三級アミノ基を 1 又は 2 個有する 1 又は 2 価の有機基であり、前述したように窒素原子と他の 3 つの炭素原子によって三級アミンが形成されている点に着目すれば、三級アミン又は三級のジアミンである。

該三級アミン又は三級のジアミンとしては、工業原料及び試薬として入手可能な三級アミン又は三級のジアミンが制限なく使用できる。これら三級アミン又は三級の

ジアミンを具体的に例示すると、N-メチルモルホリン、N-エチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-エチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-エチルピペリジン、N-メチルインドリン、N-メチルイソインドリン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジメチルイソプロピルアミン、ジメチルシクロヘキシルアミン、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン、N, N, N', N'-テトラメチルプロパレンジアミン、N, N, N', N'-テトラメチルブタンレンジアミン、1, 4-ジメチルピペラジン、1, 4-ジエチルピペラジン等の脂肪族三級アミン又は三級のジアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、N, N-ジメチルベンジルアミン、N, N-ジエチルベンジルアミン、N-メチルインドール、N-メチルイソインドール、N-メチルピロール、インドリジン、N-メチルカルバゾール等の芳香族三級アミン又は三級のジアミン等を挙げる事ができる。これらの中でも、特に合成が容易な、N-メチルモルホリン、N-エチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-エチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-エチルピペリジン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジメチルイソプロピルアミン、ジメチルシクロヘキシルアミン、1, 4-ジメチルピペラジン等の脂肪族三級アミン又は三級のジアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、N, N-ジメチルベンジルアミン、

N, N-ジエチルベンジルアミン等の芳香族三級アミン等が好適に採用される。

また、前記一般式 (I) 中、 $Z^{-(n/a)}$ は、 (n/a) 価、即ち 1 価又は 2 価のカウンターアニオンであり、例えば、クロルアニオン、過塩素酸アニオン、四弗化ホウ素アニオン、硫酸アニオン、炭酸アニオン等が挙げられる。前記一般式 (I) において、 n が 2 であり、カウンターアニオンが 1 価であるとき、その数 a は 2 となるが、このとき 2 個のカウンターアニオンはそれぞれ異なる種類のものであってもよい。

本発明においては、前記一般式 (I) で示される四級アンモニウム塩の中でも、製造が容易という観点から、何れの式においても R^1 及び R^2 がメチル基、エチル基、 n -ブチル基、イソプロピル基であり、 E が、メチルモルホリン、エチルモルホリン、メチルピペリジン、エチルピペリジン、メチルピロリジン、エチルピロリジン、ジメチルシクロヘキシルアミン、ピリジン、ジメチルフェニルアミン、ジメチルベンジルアミン、1, 4-ジメチルピペラジンであり、 $Z^{-(n/a)}$ (以下、単に Z と記載することもある) がクロルアニオン、過塩素酸アニオン、四弗化ホウ素アニオンであるものを使用するのが好適である。

本発明で縮合剤として使用できる四級アンモニウム塩を具体的に例示すると、4-(4, 6-ジメトキシー-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリ

ニウムクロライド、4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムパークロレート、4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムテトラフルオロボレート、4-(4, 6-ジエトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド、4-(4, 6-ジエトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムパークロレート、4-(4, 6-ジエトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムテトラフルオロボレート、4-(4, 6-ジ-n-プロポキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド、4-(4, 6-ジ-n-プロポキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムパークロレート、4-(4, 6-ジ-n-プロポキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムテトラフルオロボレート、4-(4, 6-ジフェノキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド、4-(4, 6-ジフェノキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムパークロレート、4-(4, 6-ジフェノキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムテトラフルオロボレート、4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-

エチルモルホリニウムクロライド、4 - (4, 6 - ジメ
トキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - エ
チルモルホリニウムパークロレート、4 - (4, 6 - ジ
メトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 -
エチルモルホリニウムテトラフルオロボレート、4 -
(4, 6 - ジエトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 -
イル) - 4 - エチルモルホリニウムクロライド、4 -
(4, 6 - ジエトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 -
イル) - 4 - エチルモルホリニウムパークロレート、4
- (4, 6 - ジエトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2
- イル) - 4 - エチルモルホリニウムテトラフルオロボ
レート、4 - (4, 6 - ジ - n - プロポキシ - 1, 3,
5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - エチルモルホリニウ
ムクロライド、4 - (4, 6 - ジ - n - プロポキシ - 1,
3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - エチルモルホリ
ニウムパークロレート、4 - (4, 6 - ジ - n - プロポ
キシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - エチ
ルモルホリニウムテトラフルオロボレート、4 - (4,
6 - ジフェノキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イ
ル) - 4 - エチルモルホリニウムクロライド、4 - (4,
6 - ジフェノキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イ
ル) - 4 - エチルモルホリニウムパークロレート、4 -
(4, 6 - ジフェノキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2
- イル) - 4 - エチルモルホリニウムテトラフルオロボ
レート、1 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリ

アジン-2-イル)-1-メチルピペリジニウムクロラ
イド、1-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリ
アジン-2-イル)-1-メチルピペリジニウムパークロ
レート、1-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリ
アジン-2-イル)-1-メチルピペリジニウムテトラ
フルオロボレート、1-(4, 6-ジメトキシ-1, 3,
5-トリアジン-2-イル)-1-エチルピペリジニウ
ムクロライド、1-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-
トリアジン-2-イル)-1-エチルピペリジニウム
パークロレート、1-(4, 6-ジメトキシ-1, 3,
5-トリアジン-2-イル)-1-エチルピペリジニウ
ムテトラフルオロボレート、1-(4, 6-ジメトキシ
-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-1-メチルピ
ロリジニウムクロライド、1-(4, 6-ジメトキシ-
1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-1-メチルピロ
リジニウムパークロレート、1-(4, 6-ジメトキシ
-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-1-メチルピ
ロリジニウムテトラフルオロボレート、1-(4, 6-
ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-1-
エチルピロリジニウムクロライド、1-(4, 6-ジ
メトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-1-
エチルピロリジニウムパークロレート、1-(4, 6-
ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-1-
エチルピロリジニウムテトラフルオロボレート、(4,
6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)

トリエチルアンモニウムパークロレート、(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) トリエチルアンモニウムテトラフルオロボレート、

(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ジメチルシクロヘキシルアンモニウムパークロレート、(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ジメチルシクロヘキシルアンモニウムテトラフルオロボレート、(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピリジニウムパークロレート、(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピリジニウムテトラフルオロボレート、(4, 6-ジエトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピリジニウムパークロレート、(4, 6-ジエトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピリジニウムテトラフルオロボレート、(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ジメチルフェニルアンモニウムパークロレート、(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ジメチルフェニルアンモニウムテトラフルオロボレート、(4, 6-ジエトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ジメチルフェニルアンモニウムパークロレート、(4, 6-ジエトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ジメチルフェニルアンモニウムテトラフルオロボレート、(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ジメチルベンジルアンモニウムパークロレート、(4, 6-ジメ

トキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ジメチル
ベンジルアンモニウムテトラフルオロボレート、(4,
6-ジエトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)
ジメチルベンジルアンモニウムパークロレート、(4,
6-ジエトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)
ジメチルベンジルアンモニウムテトラフルオロボレート、
1, 4-ジ(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリア
ジン-2-イル)-1, 4-ジメチルピペラジニウムジ
クロライド、1, 4-ジ(4, 6-ジメトキシ-1, 3,
5-トリアジン-2-イル)-1, 4-ジメチルピペラ
ジニウムジパークロレート、1, 4-ジ(4, 6-ジメ
トキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-1, 4-
ジメチルピペラジニウムジテトラフルオロボレート、
1, 4-ジ(4, 6-ジエトキシ-1, 3, 5-トリア
ジン-2-イル)-1, 4-ジメチルピペラジニウムジ
クロライド、1, 4-ジ(4, 6-ジエトキシ-1, 3,
5-トリアジン-2-イル)-1, 4-ジメチルピペラ
ジニウムジパークロレート、1, 4- (4, 6-ジエト
キシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-1, 4-
ジメチルピペラジニウムジテトラフルオロボレート、1,
4-ジ(4, 6-ジ-n-プロポキシ-1, 3, 5-トリ
アジン-2-イル)-1, 4-ジメチルピペラジニウ
ムジクロライド、1, 4-ジ(4, 6-ジ-n-プロポ
キシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-1, 4-
ジメチルピペラジニウムジパークロレート、1, 4-ジ

(4, 6-ジ-*n*-プロポキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-1, 4-ジメチルピペラジニウムジテトラフルオロボレート、1, 4-ジ(4, 6-ジフェノキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-1, 4-ジメチルピペラジニウムジクロライド、1, 4-(4, 6-ジフェノキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-1, 4-ジメチルピペラジニウムジパークロレート等を挙げることができる。

また、高い縮合収率が期待できるため好適に使用できる四級アンモニウム塩を例示すれば、4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド、4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムパークロレート、4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムテトラフルオロボレート、4-(4, 6-ジエトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド、4-(4, 6-ジエトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムパークロレート、4-(4, 6-ジエトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムテトラフルオロボレート、4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-エチルモルホリニウムクロライド、4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリア

ジン-2-イル)-4-エチルモルホリニウムパークロ
レート、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリ
アジン-2-イル)-4-エチルモルホリニウムテトラ
フルオロボレート、4-(4,6-ジエトキシ-1,3,
5-トリアジン-2-イル)-4-エチルモルホリニウ
ムクロライド、4-(4,6-ジエトキシ-1,3,5-
トリアジン-2-イル)-4-エチルモルホリニウム
パークレート、4-(4,6-ジエトキシ-1,3,
5-トリアジン-2-イル)-4-エチルモルホリニウ
ムテトラフルオロボレート、1-(4,6-ジメトキシ
-1,3,5-トリアジン-2-イル)-1-メチルピ
ペリジニウムクロライド、1-(4,6-ジメトキシ
-1,3,5-トリアジン-2-イル)-1-メチルピペ
リジニウムパークレート、1-(4,6-ジメトキシ
-1,3,5-トリアジン-2-イル)-1-メチルピ
ペリジニウムテトラフルオロボレート、1-(4,6-
ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-1-
エチルピペリジニウムクロライド、1-(4,6-ジ
メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-1-
エチルピペリジニウムパークレート、1-(4,6-
ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-1-
エチルピペリジニウムテトラフルオロボレート、1-
(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-
イル)-1-メチルピロリジニウムクロライド、1-
(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-

イル) - 1 - メチルピロリジニウムパークロレート、1
- (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2
- イル) - 1 - メチルピロリジニウムテトラフルオロボ
レート、1 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリ
アジン - 2 - イル) - 1 - エチルピロリジニウムクロラ
イド、1 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリア
ジン - 2 - イル) - 1 - エチルピロリジニウムパークロ
レート、1 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリ
アジン - 2 - イル) - 1 - エチルピロリジニウムテトラ
フルオロボレート、(4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5
- トリアジン - 2 - イル) ピリジニウムパークロレート、
(4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 -
イル) ピリジニウムテトラフルオロボレート、(4, 6
- ジエトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) ピ
リジニウムパークロレート、1, 4 - ジ (4, 6 - ジメ
トキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 1, 4
- ジメチルピペラジニウムジクロライド、1, 4 - ジ
(4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 -
イル) - 1, 4 - ジメチルピペラジニウムジパークロレ
ート、1, 4 - ジ (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 -
トリアジン - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチルピペラジニ
ウムジテトラフルオロボレート、1, 4 - ジ (4, 6 -
ジエトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 1,
4 - ジメチルピペラジニウムジクロライド、1, 4 - ジ
(4, 6 - ジエトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 -

イル) - 1, 4 - ジメチルピペラジニウムジパークロレート、1, 4 - (4, 6 - ジエトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 1, 4 - ジメチルピペラジニウムジテトラフルオロボレート等を挙げることができる。

特に、本発明者らにより新規に製造された四級アンモニウム塩は、前記一般式 (III) で示されるものである。該式中の R^1 及び R^2 は、前述したとおりであるが、これらの中でも、特に合成が容易という意味において、アルキル基としてはメチル基、エチル基が、アリアル基としてはフェニル基が好適に採用される。

また、前記一般式 (III) 中の $-R^3-$ で示される基は、 $>C=O$ 基、 $-CH_2-$ 基、又は $-CH(OH)-$ 基である。これら基の中でも、生成する四級アンモニウム塩の吸湿性が低いとの観点から $-R^3-$ で示される基は、 $-CH(OH)-$ 基であるのが好適である。

また、 X^- はクロルアニオン、過塩素酸アニオン、又は四弗化ホウ素アニオンである。これらの中で合成の容易さの点からクロルアニオンが好適である。

一般式 (III) の四級アンモニウム塩を具体的に例示すると、1 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) キヌクリジニウムクロライド、1 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシキヌクリジニウムクロライド、1 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 3 - オキソキヌクリジニウムクロライド、

1 - (4, 6 - ジェトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) キヌクリジニウムクロライド、1 - (4, 6 - ジェトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシキヌクリジニウムクロライド、1 - (4, 6 - ジェトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 3 - オキソキヌクリジニウムクロライド、1 - (4, 6 - ジ - n - プロポキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) キヌクリジニウムクロライド、1 - (4, 6 - ジ - n - プロポキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシキヌクリジニウムクロライド、1 - (4, 6 - ジ - n - プロポキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 3 - オキソキヌクリジニウムクロライド、1 - (4, 6 - ジイソプロポキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) キヌクリジニウムクロライド、1 - (4, 6 - ジイソプロポキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシキヌクリジニウムクロライド、1 - (4, 6 - ジイソプロポキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 3 - オキソキヌクリジニウムクロライド、1 - (4, 6 - ジ - n - ブトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) キヌクリジニウムクロライド、1 - (4, 6 - ジ - n - ブトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシキヌクリジニウムクロライド、1 - (4, 6 - ジ - n - ブトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 3 - オキソキヌクリジニウムクロライド、1 - (4, 6 - ジフェノキシ

- 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) キヌクリジニウ
 ムクロライド、1 - (4, 6 - ジフェノキシ - 1, 3,
 5 - トリアジン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシキヌクリ
 ジニウムクロライド、1 - (4, 6 - ジフェノキシ - 1,
 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 3 - オキソキヌクリ
 ジニウムクロライド、及びこれら四級アンモニウム塩の
 カウンターアニオンであるクロルアニオンを過塩素酸ア
 ニオン又は四弗化ホウ素アニオンに交換したもの等を挙
 げる事ができる。

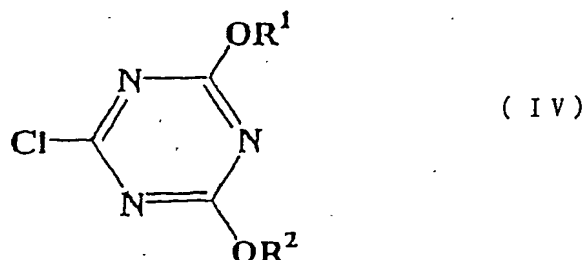
これらの中でも特に、合成が容易でしかも縮合剤として使用したときに高い縮合収率が期待できる、1-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)キヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシキヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-オキソキヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジエトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)キヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジエトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシキヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジエトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-オキソキヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジフェノキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)キヌクリジニウムクロライド、1-(4,6-ジフェノキシ-1,3,

5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシキヌクリジニウム)クロライド、1-(4,6-ジフェノキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-オキソキヌクリジニウムクロライド、及びこれら四級アンモニウム塩のカウンターアニオンであるクロルアニオンを過塩素酸アニオン又は四弗化ホウ素アニオンに交換したもの等が特に好適に採用される。

本発明において縮合剤として使用する前記一般式

(I)で示される四級アンモニウム塩の使用量は特に限定されず、反応系に応じて適宜決定すればよい。一般に、縮合剤の使用量があまり少ないと縮合反応が未完に終わり、又、あまり量が多いとアミン化合物等の求核性の官能基を有する化合物と反応してしまい収率が低下する傾向がある。この様な点を考慮すると、一般式(I)の四級アンモニウム塩中の四級窒素原子のモル数で、カルボン酸化合物1モルに対して0.9~3、特に0.95~2.5、特に0.95~1.3モル、特に0.95~1.2モル使用するのが好適である。

本発明に示される、上記一般式(I)で示される四級アンモニウム塩は、公知の方法により製造することができる。例えば、前記一般式(I)中のZがクロルアニオンの場合においては、下記一般式(IV)



(式中、R¹及びR²はそれぞれ独立に炭素数1～4のアルキル基、又は炭素数6～8のアリール基を示す。)

で示されるトリアジン化合物と三級アミンとを有機溶媒中で反応させ、析出した結晶を濾別することによって製造することができる。

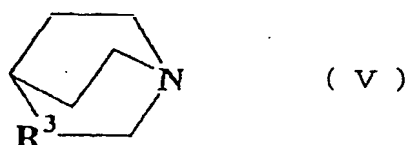
また、前記一般式(I)中のZが過塩素酸アニオンの場合においては、特開昭47-34634号公報に記載されているように、上記一般式(IV)で示されるトリアジン化合物と三級アミンとを有機溶媒中で反応させる際に、過塩素酸ナトリウムを同時に添加することによって、製造することができる。

さらに、前記一般式(I)中のZが四弗化ホウ素アニオンの場合においては、上記一般式(IV)で示されるトリアジン化合物と三級アミンを有機溶媒中で反応させる際に、テトラフルオロほう酸ナトリウムを同時に添加することによって、製造することができる。

なお、過塩素酸ナトリウム及びテトラフルオロほう酸ナトリウムを用いた場合には、塩化ナトリウムが副生し、生成物の濾別工程で、生成物に含まれるが、本発明においては、反応系中に塩化ナトリウムが混在しても一向に差し支えない。

本発明において、特に、前記一般式(Ⅲ)の四級アンモニウム塩は、新規で且つ縮合剤として有用な化合物である。その製造方法は特に限定されないが、例えば次のような方法により好適に製造することが出来る。

すなわち、前記一般式(Ⅳ)で示されるトリアジン誘導体と下記一般式(Ⅴ)



{式中、 $-R^3-$ で示される基は、前記一般式(Ⅲ)における $-R^2-$ で示される基と同義である。}

で示されるキヌクリジン誘導体を反応させることによって好適に得る事ができる。

前記一般式(Ⅰ)の四級アンモニウム塩の製造に使用することができる、上記一般式(Ⅳ)で示されるトリアジン誘導体を具体的に例示すると、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン、2-クロロ-4,6-ジエトキシ-1,3,5-トリアジン、2-クロロ-4,6-ジ-n-プロポキシ-1,3,5-トリアジン、2-クロロ-4,6-ジイソプロポキシ-1,3,5-トリアジン、2-クロロ-4,6-ジ-n-ブトキシ-1,3,5-トリアジン、2-クロロ-4,6-ジフェノキシ-1,3,5-トリアジンを挙げる事ができる。これらの中でも、特に合成が容易な2-クロロ

ー 4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン、2 - クロロ - 4, 6 - ジエトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン、2 - クロロ - 4, 6 - ジフェノキシ - 1, 3, 5 - トリアジンが特に好適に採用される。これらのトリアジン誘導体は工業原料として入手可能なものもあるが、一般に、塩化シアヌルと対応するアルコールを炭酸カリウム（或いは炭酸水素ナトリウム等）及び相間移動触媒存在下に反応させることによって取得することができる。

前記一般式（I）の四級アンモニウム塩の製造に使用することができる三級アミンは、一般式（I）のEとして前述したものを例示することができる。

特に、上記一般式（III）で示される新規四級アンモニウム塩の製造に使用できる三級アミンである、一般式（V）のキヌクリジン誘導体としては、キヌクリジン、3 - キヌクリジノール、3 - キヌクリジノン を挙げる事ができる。これらのキヌクリジン誘導体はすべて試薬及び工業原料として入手容易である。

前記一般式（IV）で示されるトリアジン誘導体と三級アミンとの反応は、両者を混合することにより容易に進行するが、この際、有機溶媒を用いるのが好適である。

この時用いられる有機溶媒としては反応を阻害しない有機溶媒であれば何等制限なく用いる事ができる。本反応に使用できる有機溶媒を具体的に例示すると、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類、塩化メチレン、

クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化脂肪族炭化水素類、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、プロピロニトリル等のニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類、ジメチルカーボネート等のカーボネート類、t-ブチルアルコール、t-アミルアルコール等のアルコール類、ジメチルスルホキシド等を挙げる事ができる。

これらの中でも特に、高い単離収率が期待できる、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムのハロゲン化脂肪族炭化水素類、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、プロピロニトリル等のニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルカーボネート等のカーボネート類等の有機溶媒が好適に採用される。

上記反応における溶媒の使用量としては特に制限はないが、あまり量が多いと1バッチあたりの収量が落ち経済的ではなく、あまり量が少ないと攪拌等に支障をきた

すため、通常生成する本発明の四級アンモニウム塩の濃度が 0.1 ~ 60 重量%、好ましくは 1 ~ 50 重量%になるように選択するのが良い。

上記反応における、上記一般式 (IV) で示されるトリアジン誘導体と三級アミンの使用比率に対しては、化学量論的反応であるためモル比で 1 対 1 であれば良いが、反応を完結させるためにどちらかを若干過剰に用いるのが一般的であり、通常上記一般式 (IV) で示されるトリアジン誘導体 1 モルに対して、三級アミン 0.7 ~ 1.3、好ましくは 0.8 ~ 1.2 モルの範囲から選択するのが良い。

上記反応の反応温度としては特に制限はないが、あまり温度が低いと反応速度が小さくなり、あまり温度が高くと副反応を助長するため、通常 -20 ~ 70 °C、好ましくは -10 ~ 60 °C の範囲から選択するのが良い。

上記反応は通常、大気下で実施可能であるが、化合物によっては吸湿性を有する可能性もあるため、通常塩化カルシウム管等の乾燥管を通した乾燥空気或いは窒素、ヘリウム、アルゴン等の不活性気体雰囲気下で実施するのが好ましい。本反応は、減圧、常圧、加圧のいずれの状態でも実施可能である。

上記反応の反応時間としては特に制限はないが、通常 0.1 ~ 10 時間もあれば充分である。また、カウンターアニオンの種類の変更も、前記した方法により、このとき行えばよい。このようにして生成された前記一般式

(I) で示される四級アンモニウム塩は、通常結晶として析出するため、遠心分離、遠心濾過、圧搾濾過、減圧濾過等の通常の固液分離方法によって固体を分離した後、減圧乾燥する事によって取得することができる。また、結晶が析出しない場合には、用いた有機溶媒を可能な限り除去した後、テトラヒドロフラン等の溶媒を加えることにより析出させて、上記と同様の方法によって取得できる。

このようにして得られた四級アンモニウム塩の構造は、下記①～④のような手段で確認することができる。

① ^1H -核磁気共鳴スペクトル (^1H -NMR) を測定することにより、本発明の四級アンモニウム塩に存在する水素原子の結合様式を知ることができる。

② 赤外吸収スペクトル (IR) を測定する事により、本発明の四級アンモニウム塩中の官能基に由来する特性吸収を観察することができる。

③ 質量スペクトル (MS) を測定し、観察される各ピーク (一般にはイオン質量数 m をイオンの荷電数 e で除した m/e であらわせる値に相当する組成式を算出することにより、測定に供した化合物の分子内における各原子団の結合様式を知ることができる。

④ 元素分析によって炭素、水素、窒素、塩素の各重量%を求めることができる。更に、認知された各元素の重量%の和を100から減ずることにより、酸素の重量%を算出することができる。

< カルボン酸誘導体の製造方法 >

前記一般式 (I) で示される四級アンモニウム塩は、カルボン酸化合物と $-OH$ 基、 $-SH$ 基、 $>NH$ 基等の求核性の官能基を有する化合物とからカルボン酸誘導体を製造するに際して縮合剤として好適に使用することができる。特に、カルボン酸化合物とアミン化合物とを反応させてアミド化合物を製造する際、又はカルボン酸化合物とアルコール化合物とを反応させてエステル化合物を製造する際の縮合剤として好適に使用することが出来る。

以下、上記四級アンモニウム塩を縮合剤として用いてこれら化合物を製造する方法について説明する。

(1) 前記一般式 (I) で示される四級アンモニウム塩を縮合剤として用い、カルボン酸化合物とアミン化合物とを反応させてアミド化合物を製造する方法 (以下、本発明のアミド製造方法ともいう。) についての説明

本発明のアミド製造方法では、新規な四級アンモニウム塩を含めてこれまで縮合剤としての作用が知られていなかった四級アンモニウム塩を縮合剤として使用する点、及び縮合剤として使用できることが知られている四級アンモニウム塩 (具体的には、4 - (4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチルモルホリウム塩) を用いる場合でも、反応収率がさらに向

上し、反応時間が短縮され得るような反応方法を見い出した点に特徴がある。

即ち、後者の点については、通常使用されているカルボン酸化合物を活性化するタイプの一般的な縮合剤は、そのままの形でアミン化合物と共存させると反応してしまい、縮合剤としての活性が低下もしくは消失してしまう。このため、その使用に際しては、前出のカミンスキーらが採用している方法のように、予めカルボン酸化合物と反応させて反応性誘導体を形成し、これをアミン化合物と反応させるのが一般的であった。

これに対して、本発明者らの検討によって、前記一般式 (I) で示される四級アンモニウム塩は、アミン化合物と共存させても高い縮合活性を示すことが明かとなったので、四級アンモニウム塩、カルボン酸化合物及びアミン化合物（求核性の官能基を有する化合物）の3種類の反応試剤を共存させることが可能となり、上記のような反応収率の向上、反応時間の短縮といった効果が得られるようになったものである。

本発明のアミド製造方法は、原則として前記一般式 (I) で示される四級アンモニウム塩を縮合剤として用いる以外は、従来の縮合剤を用いる方法と同様にして行うことができる。例えば、予め前記一般式 (I) で示される四級アンモニウム塩とカルボン酸化合物とを反応させてからアミン化合物と反応させることができる。また、本発明のアミド製造方法では、使用する四級アンモニウ

ム塩の上記したような特異な性質に基づいて、反応性誘導体を予め形成させることなく上記3種類の反応試剤を混合して反応させてもよい。後者の方法は、反応収率が高くなったり、反応時間が短縮といった効果が期待できるばかりでなく、反応性誘導体生成工程を省略できるので、特に好ましい態様であると言える。

本発明のアミド製造方法において、縮合剤として使用する本発明の四級アンモニウム塩の種類およびその使用量は特に限定されず、反応系に応じて適宜決定すればよい。該製造方法で使用する四級アンモニウム塩としては、合成が容易でしかも縮合剤として使用したときに高い縮合収率が期待できるものとして前掲摘示したものを使用するのが好適である。また、その使用量については、一般に、縮合剤の使用量があまり少ないと縮合反応が未完に終わり、又、あまり量が多いとアミン化合物と反応してしまい収率が低下する傾向があるので、カルボン酸化合物1モルに対して0.9～1.3モル、特に0.95～1.2モル使用するのが好適である。

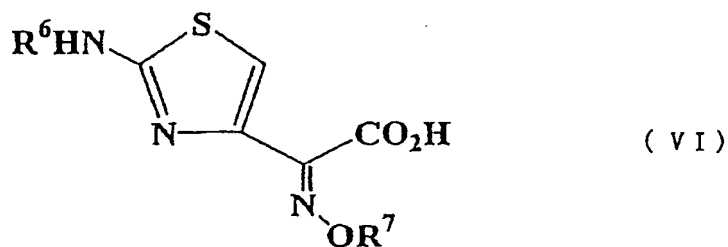
次に、本発明のアミド製造方法で使用するカルボン酸化合物について説明する。

本発明のアミド製造方法において使用されるカルボン酸化合物としては、カルボキシル基を有している化合物であれば何ら制限なく使用できる。

これら化合物を具体的に例示すると、酢酸、プロピオン酸、2,2-ジメチルプロピオン酸、ブタン酸、ペン

タン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、オクタン酸、ノナン酸、デカン酸、ウンデカン酸、アクリル酸、メタクリル酸等の脂肪族カルボン酸化合物、安息香酸、*o*-ニトロ安息香酸、*m*-ニトロ安息香酸、*p*-ニトロ安息香酸、*o*-クロロ安息香酸、*m*-クロロ安息香酸、*p*-クロロ安息香酸、*o*-メトキシ安息香酸、*m*-メトキシ安息香酸、*p*-メトキシ安息香酸、3-フェニルプロピオン酸、3-フェニル-2-プロペン酸、2-(4-メトキシフェニル)酢酸、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸等の芳香族カルボン酸化合物、2-アミノチアゾール酢酸誘導体、アミノ基が保護されたアミノ酸誘導体等を挙げることができる。

これらカルボン酸化合物の中でも、アミド化合物としてセファロスポリン系抗生物質として或いはその前駆体として極めて有用な化合物であるセフェム系化合物を得るという目的のためには、下記一般式 (VI)



(式中、 R^6 は水素原子又はアシル基、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、又はアラルキ

ル基を示し、 R^7 は水素原子、アルキル基、アラルキル基、アシル基、又はアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)

で示されるような2-アミノチアゾール酢酸誘導体を使用するのが好適である。

ここで、セフェム系化合物とは、一般的にセファロスポラン酸をその分子内に持つ化合物を言い、上記のような2-アミノチアゾール酢酸誘導体からなるカルボン酸化合物と後述する7-アミノセファロスポラン酸誘導体からなるアミン化合物とを反応させた場合には、アミド化合物として各使用原料に対応する構造を有するセフェム系化合物を製造することができる。

上記一般式(VI)において、 R^8 で示されるアシル基、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、又はアラルキル基としては、脱離容易な基であれば何ら制限なく使用できる。これらの基のうち好適な基を具体的に説明すると、アシル基としては、ホルミル基、アセチル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基等の炭素数1~5の基が；アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、tert-アミルオキシカルボニル基等の炭素数2から7の基が；アラルキルオキシカルボニル基としては、ベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等の

炭素数 8 ～ 10 の基が挙げられる。また、アラルキル基としては、ベンジル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基等の炭素数 7 ～ 20 の基が好適である。

これらの中でも特に、脱離反応の容易さ及び縮合収率が高いという観点から、アシル基としてはホルミル基、又はアセチル基が、アルコキシカルボニル基としてはメトキシカルボニル基、又は *tert*-ブトキシカルボニル基が、アラルキルオキシカルボニル基としてはベンジルオキシカルボニル基が、アラルキル基としてはベンジル基、又はトリフェニルメチル基が特に好適に用いられる。

また、R'で示されるアルキル基、アラルキル基、アシル基、又はアルコキシカルボニルアルキル基としては、セフェム化合物として薬効を発現する効果のある基、或いは脱離が容易な炭化水素基が何等制限なく使用される。好適なこれらを具体的に例示すると、アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基等の炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基が；アラルキル基としてはベンジル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基等の炭素数 7 ～ 20 の基が；アシル基としては、ホルミル基、アセチル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基等の炭素数 1 ～ 5 の基が；アルコキシカルボニルアルキル基としては、メトキシカルボニルメチル基、1-メトキシカルボニル-1-メチルエチル

基、*tert*-ブトキシカルボニルメチル基、1-*tert*-ブトキシカルボニル-1-メチルエチル基等の炭素数3～8の基が挙げられる。中でも、立体障害の少ないメチル基、エチル基、プロピル基等の炭素数1～3のアルキル基が好適に採用される。

前記一般式(VI)で示される2-アミノチアゾール酢酸誘導体のなかでも、セフェム系化合物を製造するに当たっては、セフェム系化合物に変換した場合に、高い薬効を期待できるという観点から、R⁶が水素原子、ベンジルオキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、ホルミル基、トリチル基、アセチル基、又はクロロアセチル基であり、R⁷が水素原子、メチル基、エチル基、メトキシカルボニルメチル基、1-メトキシカルボニル-1-メチルエチル基、又はベンジル基であるものを使用するのが好適である。

好適に使用出来る前記一般式(VI)で示される2-アミノチアゾール酢酸エステル誘導体を具体的に例示すると、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸、2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸、2-(2-*tert*-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸、2-(2-メトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸、2-(2-ホルミルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸、

2 - (2 - トリチルアミノチアゾール - 4 - イル) - 2
- メトキシイミノ酢酸、 2 - (2 - アセチルアミノチア
ゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシイミノ酢酸、 2 -
(2 - クロロアセチルアミノチアゾール - 4 - イル) -
2 - メトキシイミノ酢酸、 2 - (2 - アミノチアゾール
- 4 - イル) - 2 - ヒドロキシイミノ酢酸、 2 - (2 -
ベンジルオキシカルボニルアミノチアゾール - 4 - イ
ル) - 2 - ヒドロキシイミノ酢酸、 2 - (2 - t e r t
- ブトキシカルボニルアミノチアゾール - 4 - イル) -
2 - ヒドロキシイミノ酢酸、 2 - (2 - メトキシカルボ
ニルアミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシイ
ミノ酢酸、 2 - (2 - ホルミルアミノチアゾール - 4 -
イル) - 2 - ヒドロキシイミノ酢酸、 2 - (2 - トリチ
ルアミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシイミ
ノ酢酸、 2 - (2 - アセチルアミノチアゾール - 4 - イ
ル) - 2 - ヒドロキシイミノ酢酸、 2 - (2 - アミノチ
アゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシカルボニルメトキ
シイミノ酢酸、 2 - (2 - ベンジルオキシカルボニルア
ミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシカルボニル
メトキシイミノ酢酸、 2 - (2 - t e r t - ブトキシカ
ルボニルアミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシ
カルボニルメトキシイミノ酢酸、 2 - (2 - メトキシカ
ルボニルアミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシ
カルボニルメトキシイミノ酢酸、 2 - (2 - ホルミルア
ミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシカルボニル

メトキシイミノ酢酸、2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシカルボニルメトキシイミノ酢酸、2-(2-アセチルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシカルボニルメトキシイミノ酢酸、2-(2-クロロアセチルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシカルボニルメトキシイミノ酢酸、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1-メトキシカルボニル-1-メチルエトキシ)イミノ酢酸、2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-(1-メトキシカルボニル-1-メチルエトキシ)イミノ酢酸、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-(1-メトキシカルボニル-1-メチルエトキシ)イミノ酢酸、2-(2-メトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-(1-メトキシカルボニル-1-メチルエトキシ)イミノ酢酸、2-(2-ホルミルアミノチアゾール-4-イル)-2-(1-メトキシカルボニル-1-メチルエトキシ)イミノ酢酸、2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(1-メトキシカルボニル-1-メチルエトキシ)イミノ酢酸、2-(2-アセチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(1-メトキシカルボニル-1-メチルエトキシ)イミノ酢酸、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ベンジルオキシ)イミノ酢酸、2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-ベ

ンジルオキシイミノ酢酸、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-ベンジルオキシイミノ酢酸、2-(2-メトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-ベンジルオキシイミノ酢酸、2-(2-ホルミルアミノチアゾール-4-イル)-2-ベンジルオキシイミノ酢酸、2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-ベンジルオキシイミノ酢酸、2-(2-アセチルアミノチアゾール-4-イル)-2-ベンジルオキシイミノ酢酸、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-エトキシイミノ酢酸、2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-エトキシイミノ酢酸、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-エトキシイミノ酢酸、2-(2-メトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-エトキシイミノ酢酸、2-(2-ホルミルアミノチアゾール-4-イル)-2-エトキシイミノ酢酸、2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-エトキシイミノ酢酸、2-(2-アセチルアミノチアゾール-4-イル)-2-エトキシイミノ酢酸、2-(2-クロロアセチルアミノチアゾール-4-イル)-2-エトキシイミノ酢酸等を挙げることができる。

これらの中でも高い縮合収率が期待できることから、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸、2-(2-ベンジルオキシカルボニルア

ミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸、
2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸、2-(2-メトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸、2-(2-ホルミルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸、2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸、2-(2-アセチルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸、2-(2-クロロアセチルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシカルボニルメトキシイミノ酢酸、2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシカルボニルメトキシイミノ酢酸、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシカルボニルメトキシイミノ酢酸、2-(2-メトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシカルボニルメトキシイミノ酢酸、2-(2-ホルミルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシカルボニルメトキシイミノ酢酸、2-(2-アセチルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシカルボニルメトキシイミノ酢酸、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1-メトキシカルボニル-1-メチルエトキシ)イミノ酢酸、2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノチアゾール

- 4 - イル) - 2 - (1 - メトキシカルボニル - 1 - メ
 チルエトキシ) イミノ酢酸、2 - (2 - t e r t - ブト
 キシカルボニルアミノチアゾール - 4 - イル) - 2 -
 (1 - メトキシカルボニル - 1 - メチルエトキシ) イミ
 ノ酢酸、2 - (2 - メトキシカルボニルアミノチアゾー
 ル - 4 - イル) - 2 - (1 - メトキシカルボニル - 1 -
 メチルエトキシ) イミノ酢酸、2 - (2 - ホルミルアミ
 ノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (1 - メトキシカルボ
 ニル - 1 - メチルエトキシイミノ酢酸、2 - (2 - アセ
 チルアミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (1 - メトキ
 シカルボニル - 1 - メチルエトキシイミノ酢酸、2 -
 (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ベンジルオ
 キシイミノ酢酸、2 - (2 - ベンジルオキシカルボニル
 アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ベンジルオキシイ
 ミノ酢酸、2 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルア
 ミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ベンジルオキシイミ
 ノ酢酸、2 - (2 - メトキシカルボニルアミノチアゾー
 ル - 4 - イル) - 2 - ベンジルオキシイミノ酢酸、2 -
 (2 - ホルミルアミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ベ
 ンジルオキシイミノ酢酸、2 - (2 - アセチルアミノチ
 アゾール - 4 - イル) - 2 - ベンジルオキシイミノ酢酸、
 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - エトキ
 シイミノ酢酸、2 - (2 - ベンジルオキシカルボニルア
 ミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - エトキシイミノ酢酸、
 2 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノチアゾ

ール-4-イル)-2-エトキシイミノ酢酸、2-(2-メトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-エトキシイミノ酢酸、2-(2-ホルミルアミノチアゾール-4-イル)-2-エトキシイミノ酢酸、2-(2-アセチルアミノチアゾール-4-イル)-2-エトキシイミノ酢酸等を使用するのが特に好適である。

尚、上記一般式(VI)で示される2-アミノチアゾール酢酸エステル誘導体のうち、オキシイミノ基に関しては、理論的にシン(Z)体及びアンチ(E)体の両異性体が存在する。本発明においてはどちらも使用可能であるが、7-アミノセファロスポラン酸誘導体に対して使用する場合には、シン体のほうがより高い薬理活性が期待されるため、好ましくはシン体を使用される。

これらの2-アミノチアゾール酢酸誘導体は、工業的に入手可能な原料から簡単に合成することができる。例えば、試薬として或いは工業原料として入手が可能な、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸エチル、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノ酢酸エチル、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1-メトキシカルボニル-1-メチルエトキシイミノ酢酸エチル、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシカルボニルメトキシイミノ酢酸エチル等の2-アミノチアゾール酢酸エステル化合物を出発原料とし、これに、必要により、アセチルクロライド、クロロアセチルクロ

ライド、トリチルクロライド、ベンジルオキシカルボニルクロライド、メトキシカルボニルクロライド、ジ-tert-ブチルジカーボネート、ギ酸メチル、ギ酸エチル等のアミノ基保護剤を作用させてアミノ基を保護した後、さらに必要であれば、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸、ベンジルクロライド、ベンジブロマイド等の水酸基の保護剤を用いてヒドロキシイミノ基を保護し、加水分解を行うことによって製造する事が可能である。

また、本発明のアミド製造方法により、医薬中間体として極めて重要な化合物であるペプチド化合物を得ようとする場合には、カルボン酸化合物としては、アミノ基が保護されたアミノ酸化合物誘導体を使用するのが好適である。

なお、ペプチド化合物とは、一般的にその分子内に2個以上のアミノ酸を有する化合物を言い、カルボン酸化合物としてアミノ基が保護されたアミノ酸化合物誘導体を使用し、アミン化合物として後述するカルボキシル基が保護されたアミノ酸誘導体を用いた場合には、アミド化合物として各使用原料に対応する構造を有するペプチド化合物を製造することができる。

ここで、アミノ基が保護されたアミノ酸化合物誘導体としては、分子内にアミノ基とカルボキシル基を有し、且つアミノ基が保護基によって保護された化合物であれば何等制限なく用いることができるが、一般的には試薬として或いは工業原料として容易に入手可能なアミノ酸

のアミノ基が保護された化合物が用いられる。

なお、上記の保護基とは、例えば、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、トリチル基、フルオレニルメトキシカルボニル基等である。

ペプチド化合物製造のために好適に使用できるアミノ基が保護されたアミノ酸化合物誘導体を具体的に例示すると、 α -アミノブタン酸、 α -メチルアラニン、アラニン、*N*-メチルアラニン、 β -アラニン、 γ -アミノブタン酸、5-アミノペンタン酸、6-アミノヘキサン酸、7-アミノヘキサン酸、8-アミノオクタン酸、11-アミノウンデカン酸、12-アミノウンデカン酸、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、 β -シクロヘキシルアラニン、シクロヘキシルグリシン、*S*-アセトアミドシステイン、*S*-*tert*-ブチルシステイン、*S*-エチルチオシステイン、*S*-*p*-メトキシベンジルシステイン、*S*-トリチルシステイン、*S*-*p*-メチルベンジルホモシステイン、グルタミン、*N*- γ -エチルグルタミン、*N*- γ -トリチルグルタミン、グルタミン酸、イソグルタミン、グリシン、*N*-メチルグリシン、ヒスチジン、 π -ベンジルオキシメチルヒスチジン、1-メチルヒスチジン、3-メチルヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、*N*-メチルロイシン、リジン、*N*- ϵ -アセチルリジン、*N*- ϵ -ホルミルロイシン、*N*-

ε-ベンジルオキシカルボニルロイシン、メチオニン、ノルロイシン、ノルバリン、オルニチン、4-ベンゾイルフェニルアラニン、フェニルアラニン、4-クロロフェニルアラニン、4-フルオロフェニルアラニン、4-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニルアラニン、ホモフェニルアラニン、フェニルグリシン、4-ヒドロキシフェニルグリシン、プロリン、ホモプロリン、4-ヒドロキシプロリン、O-ベンジルヒドロキシプロリン、N-メチルグリシン、ホモセリン、O-ベンジルホモセリン、O-ベンジルセリン、セリン、O-tert-ブチルセリン、O-メチルセリン、スレオニン、O-ベンジルスレオニン、トリプトファン、チロシン、O-tert-ブチルチロシン、O-ベンジルチロシン、バリン等のアミノ基を前記保護基で保護した化合物を挙げることができる。

上記アミノ酸の中には不斉炭素を持つものも少なくないが、本発明においては、L体、D体及びそれらの混合物を何ら制限なく用いる事ができる。

これらの化合物は、通常試薬及び工業原料として入手可能であるが、入手困難である場合には、上記アミノ酸を有機溶媒中、メチルモルホリン、トリエチルアミン等の三級アミンを添加した後、ギ酸メチル、ギ酸エチル、アセチルクロライド、無水酢酸、ベンゾイルクロライド、ベンジルオキシカルボニルクロライド、ジ-tert-ブトキシカルボニルジカーボネート、ジ-tert-ブ

トキシカルボニルフルオリド、ジアリルオキシカルボニルジカーボネート、メトキシカルボニルクロライド、トリチルクロライド、フルオレニルメトキシカルボニルクロライド等のアミノ基の保護剤を用いて保護した後、中和、晶析によって製造する事ができる。

次に、本発明のアミド製造方法で使用するアミン化合物について説明する。

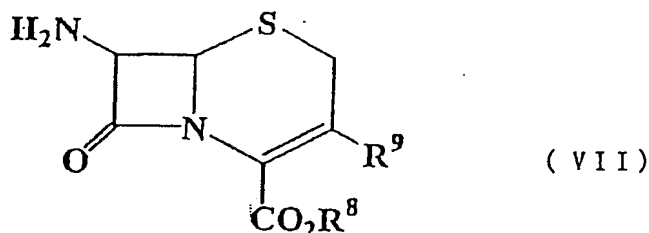
本発明で使用するアミン化合物としては、一級及び二級のアミノ基を有している化合物が何ら制限なく使用できる。

本発明のアミド製造方法において使用されるアミン化合物を具体的に例示すると、エチルアミン、1-プロピルアミン、イソプロピルアミン、1-ブチルアミン、イソブチルアミン、sec-ブチルアミン、1,2-ジメチルプロピルアミン、tert-ブチルアミン、1-ペンチルアミン、1-ヘキシルアミン、2-エチルヘキシルアミン、1-ヘプチルアミン、1-オクチルアミン、1-ノニルアミン、1-デカニルアミン、1-ウンデカニルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、アリルアミン、ジアリルアミン、ピロリジン、3-ヒドロキシピロリジン、ピペリジン、2-ピペコリン、3-ピペコリン、4-ピペコリン、2,4-ールペチジン、2,6-ールペチジン、3,5-ールペチジン、N-メチルホモピペラジン、N-アシルホモピペラジン、N-メチルピペラジン、N-エトキシカルボニル

ピペラジン、p-クロロフェニルピペラジン、1-(2-ピリミジル)ピペラジン、1-アミノ-4-シクロヘキシルピペラジン、1-シクロヘキシルピペラジン、3-ヒドロキシメチルピペリジン、N-アミノピペリジン、N-アミノピペコリン、2-ヒドロキシエチルピペリジン、ヒドロキシエチルアミン、3-ヒドロキシプロピルアミン、2-ヒドロキシプロピルアミン、1-ヒドロキシ-2-プロピルアミン、3-メトキシプロピルアミン、3-エトキシプロピルアミン、3-ブトキシプロピルアミン、3-(2-エチルヘキシルオキシ)プロピルアミン、3-デシロキシプロピルアミン、3-ラウロキシプロピルアミン、3-ミリスチロキシプロピルアミン、ジメチルアミノエチルアミン、ジエチルアミノエチルアミン、ジメチルアミノプロピルアミン、ジブチルアミノプロピルアミン、ジメチルアミノエトキシプロピルアミン、メトキシアミン等の脂肪族アミン化合物；アニリン、ベンジルアミン、ジベンジルアミン、 α -フェネチルアミン、 β -フェネチルアミン、2-アミノチアゾール、2-アミノピリジン、3-アミノピリジン、4-アミノピリジン、インドール、N-(2-ピリジル)ピペラジン、フルフリルアミン、2-アミノピラジン、2-アミノ-5-メチルピリジン、2-アミノ-6-メチルピリジン、2-アミノ-4,6-ジメチルピリジン等の芳香族アミン化合物；7-アミノセファロスポラン酸誘導体；及びカルボキシル基が保護されたアミノ酸誘導体を挙げるこ

とが出来る。

前記したように、これらアミン化合物の中でも、セフェム系化合物を得るためには、7-アミノセファロsporin酸誘導体を用いるのが好適である。好適に使用できる、7-アミノセファロsporin酸誘導体としては、下記一般式 (VII)



〔式中、 R^8 はアルキル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルオキシアルキル基、アルキルカルボニルオキシアルキル基、又はトリアルキルシリル基を示し、 R^9 は水素原子、メトキシメチル基、塩素原子、ヨードメチル基、ビニル基、アセチルオキシメチル基、2-フラルカルボニルチオメチル基、(1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル)チオメチル基、(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル基、(5-メチルテトラゾール-3-イル)メチル基、(Z)-2-(1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル)エチニル基、(Z)-2-(4-メチ

ルチアゾール-5-イル) エテニル基、又は (1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) チオメチルチオ基を示す。}

で示される化合物を挙げることができる。

上記一般式 (VII) 中、R⁸で示されるアルキル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコシキカルボニルオキシアルキル基、アルキルカルボニルオキシアルキル基、又はトリアルキルシリル基としては、加水分解が容易な基が何等制限なく使用される。好適なこれら基を具体的に例示すると、アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基等の炭素数1~4の低級アルキル基が；アラルキル基としてはベンジル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基等の炭素数7~20の基が；アリール基としては、フェニル基、トリル基等の炭素数6から8の基が；アルコキシカルボニルアルキル基としては、メトキシカルボニルメチル基、1-メトキシカルボニル-1-メチルエチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基が；アルコシキカルボニルオキシアルキル基としては、1-tert-ブトキシカルボニルオキシエチル基、1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基等の炭素数3~10の基が；アルキルカルボニルオキシアルキル基としては、メチルカルボニルオキシメチル基、エチルカルボニ

ルオキシメチル基、*tert*-ブチルカルボニルオキシメチル基等の炭素数3～10の基が；トリアルキルシリル基としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基等の炭素数3～9の基が挙げられる。

これらの基の中でも特に化学的或いは生理学的に加水分解が容易であるという観点から、アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基等の炭素数1～4の低級アルキル基を；アルコキシカルボニルアルキル基としては、メトキシカルボニルメチル基、1-メトキシカルボニル-1-メチルエチル基、*tert*-ブトキシカルボニルメチル基を；アルコシキカルボニルオキシアルキル基としては、1-*tert*-ブトキシカルボニルオキシエチル基、1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基等の炭素数3～10の基を；トリアルキルシリル基としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基等の炭素数3～9の基を用いるのが特に好適である。

好適に使用される上記一般式(VII)で示される7-アミノセファロスポラン酸誘導体を具体的に例示すると、7-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸メチル、7-アミノ-3-クロロ-3-セフェム-4-カルボン酸メチル、7-アミノ-3-ヨードメチル-3-セフェム

ー 4 - カルボン酸メチル、7 - アミノ - 3 - ビニル - 3
ーセフェム - 4 - カルボン酸メチル、7 - アミノ - 3 -
アセチルオキシメチル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸
メチル、7 - アミノ - 3 - (2 - フラルカルボニルチオ
メチル) - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸メチル、7 -
アミノ - 3 - [(1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イ
ル) チオメチル] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸メチ
ル、7 - アミノ - 3 - [(1 - メチルテトラゾール - 5
- イル) チオメチル] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸
メチル、7 - アミノ - 3 - [(Z) - 2 - (1, 2, 3
- チアジアゾール - 4 - イル) エテニル] - 3 - セフェ
ム - 4 - カルボン酸メチル、7 - アミノ - 3 - [(5 -
メチルテトラゾール - 3 - イル) メチル] - 3 - セフェ
ム - 4 - カルボン酸メチル、7 - アミノ - 3 - [(Z)
- 2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) エテニル]
- 3 - セフェム - 4 - カルボン酸メチル、7 - アミノ -
3 - [(1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル)
チオメチルチオ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸メチ
ル、7 - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸エチル、
7 - アミノ - 3 - クロロ - 3 - セフェム - 4 - カルボン
酸エチル、7 - アミノ - 3 - ヨードメチル - 3 - セフェ
ム - 4 - カルボン酸エチル、7 - アミノ - 3 - ビニル -
3 - セフェム - 4 - カルボン酸エチル、7 - アミノ - 3
- アセチルオキシメチル - 3 - セフェム - 4 - カルボン
酸エチル、7 - アミノ - 3 - (2 - フラルカルボニルチ

オメチル) - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸エチル、 7 - アミノ - 3 - [(1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 5 - イル) チオメチル] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸エチル、 7 - アミノ - 3 - [(1 - メチルテトラゾール - 5 - イル) チオメチル] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸エチル、 7 - アミノ - 3 - [(Z) - 2 - (1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - イル) エテニル] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸エチル、 7 - アミノ - 3 - [(5 - メチルテトラゾール - 3 - イル) メチル] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸エチル、 7 - アミノ - 3 - [(Z) - 2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) エテニル] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸エチル、 7 - アミノ - 3 - [(1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) チオメチルチオ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸エチル、 7 - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸イソプロピル、 7 - アミノ - 3 - クロロ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸イソプロピル、 7 - アミノ - 3 - ヨードメチル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸イソプロピル、 7 - アミノ - 3 - ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸イソプロピル、 7 - アミノ - 3 - アセチルオキシメチル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸イソプロピル、 7 - アミノ - 3 - (2 - フラルカルボニルチオメチル) - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸イソプロピル、 7 - アミノ - 3 - [(1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 5 - イル) チオメチル] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸イソ

プロピル、7-アミノ-3-[(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル]-3-セフェム-4-カルボン酸イソプロピル、7-アミノ-3-[(Z)-2-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)エテニル]-3-セフェム-4-カルボン酸イソプロピル、7-アミノ-3-[(5-メチルテトラゾール-3-イル)メチル]-3-セフェム-4-カルボン酸イソプロピル、7-アミノ-3-[(Z)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エテニル]-3-セフェム-4-カルボン酸イソプロピル、7-アミノ-3-[(1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)チオメチルチオ]-3-セフェム-4-カルボン酸イソプロピル、7-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸tert-ブチル、7-アミノ-3-クロロ-3-セフェム-4-カルボン酸tert-ブチル、7-アミノ-3-ヨードメチル-3-セフェム-4-カルボン酸tert-ブチル、7-アミノ-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸tert-ブチル、7-アミノ-3-アセチルオキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸tert-ブチル、7-アミノ-3-(2-フラルカルボニルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸tert-ブチル、7-アミノ-3-[(1,2,3-チアジアゾール-5-イル)チオメチル]-3-セフェム-4-カルボン酸tert-ブチル、7-アミノ-3-[(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル]-3-セフェム-4-

カルボン酸 t e r t - ブチル、7 - アミノ - 3 -
[(Z) - 2 - (1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - イ
ル) エテニル] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 t e r
t - ブチル、7 - アミノ - 3 - [(5 - メチルテトラゾ
ール - 3 - イル) メチル] - 3 - セフェム - 4 - カルボ
ン酸 t e r t - ブチル、7 - アミノ - 3 - [(Z) - 2
- (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) エテニル] - 3
- セフェム - 4 - カルボン酸 t e r t - ブチル、7 - ア
ミノ - 3 - [(1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 -
イル) チオメチルチオ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン
酸 t e r t - ブチル、7 - アミノ - 3 - セフェム - 4 -
カルボン酸メトキシカルボニルメチル、7 - アミノ - 3
- クロロ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸メトキシカル
ボニルメチル、7 - アミノ - 3 - ヨードメチル - 3 - セ
フェム - 4 - カルボン酸メトキシカルボニルメチル、7
- アミノ - 3 - ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸
メトキシカルボニルメチル、7 - アミノ - 3 - アセチル
オキシメチル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸メトキシ
カルボニルメチル、7 - アミノ - 3 - (2 - フラルカル
ボニルチオメチル) - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸メ
トキシカルボニルメチル、7 - アミノ - 3 - [(1 , 2 ,
3 - チアジアゾール - 5 - イル) チオメチル] - 3 - セ
フェム - 4 - カルボン酸メトキシカルボニルメチル、7
- アミノ - 3 - [(1 - メチルテトラゾール - 5 - イ
ル) チオメチル] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸メト

キシカルボニルメチル、7-アミノ-3-[(Z) - 2
- (1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル) エテニ
ル] - 3-セフェム-4-カルボン酸メトキシカルボニ
ルメチル、7-アミノ-3-[(5-メチルテトラゾー
ル-3-イル) メチル] - 3-セフェム-4-カルボン
酸メトキシカルボニルメチル、7-アミノ-3-
[(Z) - 2- (4-メチルチアゾール-5-イル) エ
テニル] - 3-セフェム-4-カルボン酸メトキシカル
ボニルメチル、7-アミノ-3-[(1H-1, 2, 3
-トリアゾール-5-イル) チオメチルチオ] - 3-セ
フェム-4-カルボン酸メトキシカルボニルメチル、7
-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメ
チル、7-アミノ-3-クロロ-3-セフェム-4-カ
ルボン酸ジフェニルメチル、7-アミノ-3-ヨードメ
チル-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチル、
7-アミノ-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン
酸ジフェニルメチル、7-アミノ-3-アセチルオキシ
メチル-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチ
ル、7-アミノ-3- (2-フラルカルボニルチオメチ
ル) - 3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチル、
7-アミノ-3-[(1, 2, 3-チアジアゾール-5
-イル) チオメチル] - 3-セフェム-4-カルボン酸
ジフェニルメチル、7-アミノ-3-[(1-メチルテ
トラゾール-5-イル) チオメチル] - 3-セフェム-
4-カルボン酸ジフェニルメチル、7-アミノ-3-

[(Z) - 2 - (1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - イル) エテニル] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチル、7 - アミノ - 3 - [(5 - メチルテトラゾール - 3 - イル) メチル] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチル、7 - アミノ - 3 - [(Z) - 2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) エテニル] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチル、7 - アミノ - 3 - [(1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) チオメチルチオ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフェニルメチル、7 - アミノ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸トリメチルシリル、7 - アミノ - 3 - クロロ - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸トリメチルシリル、7 - アミノ - 3 - ヨードメチル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸トリメチルシリル、7 - アミノ - 3 - ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸トリメチルシリル、7 - アミノ - 3 - アセチルオキシメチル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸トリメチルシリル、7 - アミノ - 3 - (2 - フラルカルボニルチオメチル) - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸トリメチルシリル、7 - アミノ - 3 - [(1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 5 - イル) チオメチル] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸トリメチルシリル、7 - アミノ - 3 - [(1 - メチルテトラゾール - 5 - イル) チオメチル] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸トリメチルシリル、7 - アミノ - 3 - [(Z) - 2 - (1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - イル) エテニル] - 3 - セフェム

ムー４ーカルボン酸トリメチルシリル、７ーアミノー３ー〔（５ーメチルテトラゾールー３ーイル）メチル〕ー３ーセフェムー４ーカルボン酸トリメチルシリル、７ーアミノー３ー〔（Ｚ）ー２ー（４ーメチルチアゾールー５ーイル）エテニル〕ー３ーセフェムー４ーカルボン酸トリメチルシリル、７ーアミノー３ー〔（１Ｈー１，２，３ートリアゾールー５ーイル）チオメチルチオ〕ー３ーセフェムー４ーカルボン酸トリメチルシリル等を挙げる
ことができる。

これらの化合物は、工業的に容易に入手できる７ーアミノー３ーアセチルオキシメチルー３ーセフェムー４ーカルボン酸を出発原料として、３位を所定の置換基に変換した後、カルボキシル基をエステル化することによって製造することができる。

また、前記したようにペプチド化合物を得るためには、アミン化合物としてカルボキシル基が保護されたアミノ酸誘導体を使用するのが好適である。該カルボキシル基が保護されたアミノ酸誘導体としては、分子内にアミノ基とカルボキシル基を有し、且つカルボキシル基が保護基によって保護された化合物であれば何等制限なく用いることができるが、一般的には試薬として或いは工業原料として容易に入手可能なアミノ酸のカルボキシル基が保護された化合物が用いられる。

ここで、カルボキシル基の保護基とは、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｔーブチ

ル基等の炭素数 1 ~ 4 までのアルキル基、ベンジル基、ジフェニルメチル基等の炭素数 6 ~ 13 のアラルキル基、アミド基、N-メチルアミド基、N-ベンジルアミド基等である。

ペプチド化合物を得るために好適に用いられるカルボキシル基が保護されたアミノ酸誘導体を具体的に例示すれば、 α -アミノブタン酸、 α -メチルアラニン、アラニン、N-メチルアラニン、 β -アラニン、 γ -アミノブタン酸、5-アミノペンタン酸、6-アミノヘキサン酸、7-アミノヘキサン酸、8-アミノオクタン酸、11-アミノウンデカン酸、12-アミノウンデカン酸、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、 β -シクロヘキシルアラニン、シクロヘキシルグリシン、S-アセトアミドシステイン、S-tert-ブチルシステイン、S-エチルチオシステイン、S-p-メトキシベンジルシステイン、S-トリチルシステイン、S-p-メチルベンジルホモシステイン、グルタミン、N- γ -エチルグルタミン、N- γ -トリチルグルタミン、グルタミン酸、イソグルタミン、グリシン、N-メチルグリシン、ヒスチジン、 π -ベンジルオキシメチルヒスチジン、1-メチルヒスチジン、3-メチルヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、N-メチルロイシン、リジン、N- ϵ -アセチルリジン、N- ϵ -ホルミルロイシン、N- ϵ -ベンジルオキシカルボニルロイシン、メチオニン、ノルロイシン、ノルバリシ、オルニチン、4-ベンゾイ

ルフェニルアラニン、フェニルアラニン、4-クロロフェニルアラニン、4-フルオロフェニルアラニン、4-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニルアラニン、ホモフェニルアラニン、フェニルグリシン、4-ヒドロキシフェニルグリシン、プロリン、ホモプロリン、4-ヒドロキシプロリン、O-ベンジルヒドロキシプロリン、N-メチルグリシン、ホモセリン、O-ベンジルホモセリン、O-ベンジルセリン、セリン、O-tert-ブチルセリン、O-メチルセリン、スレオニン、O-ベンジルスレオニン、トリプトファン、チロシン、O-tert-ブチルチロシン、O-ベンジルチロシン、バリン等のカルボキシル基を前記保護基で保護した化合物を挙げる事ができる。

上記アミノ酸の中には不斉炭素を持つものも少なくないが、本発明においては、L体、D体及びそれらの混合物を何ら制限なく用いる事ができる。

これらの化合物は、通常試薬及び工業原料として入手可能であるが、入手困難である場合には、上記アミノ酸を塩化チオニル等で酸クロライドにした後、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、tert-ブタノール等の炭素数1～4のアルキルアルコール化合物、ベンジルアルコール、ジフェニルアルコール等の炭素数7～13のアラルキルアルコール化合物、アンモニア或いはメチルアミン、エチルアミン、ベンジルアミン等の炭素数1～10の一级もしくは二级アミンと反

応させることによって製造できる。

本発明のアミド製造方法における、カルボン酸化合物およびアミン化合物の使用量は特に制限はないが、該製造方法の反応（以下、アミド化反応ともいう。）におけるカルボキシル基とアミノ基の反応は量論反応であるため、各基をそれぞれ分子内に１個ずつ有する化合物どうしの反応においては、通常、カルボン酸化合物１モルに対してアミン化合物を０．８～１．２モル、特に０．９～１．１モルの範囲で使用するのが好ましい。

アミド化反応は、溶媒中で行うのが好適である。

なお、本発明におけるアミド化反応のように脱水を伴う縮合反応は、脱水された非プロトン性溶媒中で行うのが一般的であるが、前記一般式（Ⅰ）で示される四級アンモニウム塩を縮合剤として用いた場合には、プロトン性有機溶媒中、さらには水が共存する系においても効率よく反応が進行することが明かとなった。

即ち、本発明のアミド製造方法では、アミド化反応を水、プロトン性有機溶媒、又は水を含有する有機溶媒中で行うことができる。

そして、水を含有する有機溶媒を溶媒として使用した場合には、反応終了後において、縮合反応により副生した水をさらに含有した有機溶媒を目的物から分離し、これをそのまま或いは簡単な脱水処理を行っただけで、再び同様のアミド化反応の溶媒として使用することが可能である。

溶媒としては工業的に使用できる溶媒が何等制限なく用いることができる。これらの溶媒を具体的に例示すると、水、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル等のエーテル類；酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等のエステル類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；メタノール、エタノール、イソプロパノール、*tert*-ブタノール等のアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、ジメチルカーボネート等のカーボネート類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；クロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等を挙げることができる。

これらの溶媒の中でも特に高い縮合収率が期待できることから、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル等のエーテル類；酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等のエステル類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；メタノール、エタノール、イソプロパノール、*tert*-ブタノール等のアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケ

トン等のケトン類；ジメチルカーボネート等のカーボネート類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；及び水が好適に採用される。これらの溶媒は単独で使用しても、混合して使用しても一向に差し支えない。

これら溶媒中のカルボン酸化合物及びアミン化合物の濃度としては、特に制限されるものではないが、あまり濃度が低いと反応1回あたりのアミド化合物の収量が小さくなるため経済的ではなく、あまり濃度が高いと攪拌等に支障をきたすため、通常、生成するアミド化合物の溶媒中の濃度が0.1～80重量%、好ましくは1～60重量%となるように選択すれば良い。

次に、本発明のアミド製造方法の操作手順等について説明する。

前記したように本発明のアミド製造方法においてアミド化反応は、縮合剤として前記一般式(I)で示される四級アンモニウム塩を用いる以外は、原則として従来の縮合剤を用いる方法と同様に行えばよく、その操作手順は特に限定されないが、反応収率の高さや反応時間の短さ等の観点から、3種類の反応試剤（すなわち、縮合剤、カルボン酸化合物、及びアミン化合物）を混合して反応させるのが好適である。なお、このとき、上記3種類の反応試剤は混合して反応されればよく、各成分は反応系内に於いて必ずしもそのままの形で存在する必要はない。例えば、カルボン酸化合物とアミン化合物とは、

中和して塩の形で存在していても構わない。

上記方法において、上記３種類の反応試剤の混合方法は特に限定されず、各反応試剤を同時に反応系に添加して混合してもよく、また、各反応試剤を順次に反応系に添加して混合しても良い。しかしながら、操作性及び反応収率の高さの点から、予め所定の温度に保たれた反応溶媒中に各反応試剤を順次に且つ時間をおかずに添加して混合するのが好適である。このとき、三成分の添加順序は特に制限されないが、一般的に本反応は、カルボン酸化合物とアミン化合物とが中和反応を起こして溶液中で塩を形成させることが重要であると考えられるため、通常、カルボン酸化合物とアミン化合物とを添加した後、に縮合剤を添加するのが一般的である。

カルボン酸化合物とアミン化合物との添加順序はどちらが先でも構わないが、両者が混合されると中和反応が起こるため、一般的には中和熱が発生する。このため、両化合物の添加直後には、反応系中が高温になっている可能性があるため、直ぐに縮合剤を添加するとアミン化合物と縮合剤が反応してしまい収率が低下する恐れがある。このため、縮合剤の添加は、カルボン酸化合物とアミン化合物とを添加混合した後、反応系の温度が所定の温度まで下がったのを見計らって投入するか、或いはカルボン酸化合物とアミン化合物を添加する際の溶媒の温度をあらかじめ十分下げておくことが好ましい。

アミド化反応における反応温度は、用いるカルボン酸

化合物とアミン化合物の種類によって最適な温度が大きく異なるため、一概には言えないが、あまり温度が低いと反応速度が小さくなり、あまり温度が高いとアミン化合物と縮合剤が反応する等の副反応が起こる傾向がある。このため、反応温度としては、 $-30 \sim 60^{\circ}\text{C}$ 、特に、 $-20 \sim 50^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度を採用するのが好適である。

反応時間は、用いるカルボン酸化合物とアミン化合物の種類に応じて適宜決定すればよいが、通常、 $0.1 \sim 8$ 時間、好ましくは $1 \sim 6$ 時間もあれば充分である。また、アミド化反応は、常圧、加圧、減圧のいずれでも実施できる。

このようにして得られたアミド化合物の分離、精製方法としては、通常の方法が何等制限なく用いられる。具体的に例示すると、反応溶媒として水と相溶しない有機溶媒を用いた場合には、反応終了後、反応液を酸性水溶液、アルカリ性水溶液、水で洗浄した後、溶媒を留去し、再結晶或いはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離精製する方法を挙げることができる。また、反応溶媒として水と相溶する有機溶媒を用いた場合には、反応終了後、水と相溶しない有機溶媒に交換した後、上記方法によって処理することにより、精製することができる。また、水を溶媒として用いた場合には、水と相溶しない有機溶媒を加えて、アミド化合物を有機相に抽出した後、上記方法によって処理することにより精製することができる。このようにしてアミド化合物を工業的に

有利に製造することができる。

(2) 前記一般式 (I) で示される四級アンモニウム塩を縮合剤として用い、カルボン酸化合物とアルコール化合物とを反応させてエステル化合物を製造する方法 (以下、本発明のエステル製造方法ともいう。) についての説明。

本発明のエステル製造方法は、縮合剤として前記一般式 (I) で示される四級アンモニウム塩を用いる以外は、従来の縮合剤を用いる方法と同様にして行うことができるが、三級アミン化合物の存在下に、上記四級アンモニウム塩からなる縮合剤、カルボン酸化合物、及びアルコール化合物を混合して反応 (以下、エステル化反応ともいう。) させるのが好適である。三級アミン化合物を存在させることによって、エステル化の反応速度を上昇させることが可能である。

このとき、縮合剤として使用する前記一般式 (I) で示される四級アンモニウム塩の種類およびその使用量は特に限定されず、反応系に応じて適宜決定すればよい。前記一般式 (I) で示される四級アンモニウム塩はいずれも該製造方法に使用可能であるが、中でも合成が容易でしかも縮合剤として使用したときに高い縮合収率が期待できるものとして前掲摘示したものを使用するのが好適である。また、その使用量については、一般に、縮合

剤の使用量があまり少ないと縮合反応が未完に終わり、又あまり量が多いとアルコール化合物と反応してしまい収率が低下する傾向があるので、カルボン酸化合物 1 モルに対して 0.9 ~ 3 モル、特に 0.95 ~ 2.5 モル使用するのが好適である。

また、カルボン酸化合物としては、本発明のアミド製造方法で利用できるのと同じ脂肪族カルボン酸化合物、芳香族カルボン酸化合物、及びアミノ基が保護されたアミノ酸誘導体等を使用することが出来る。これらの中でも温和な条件下で進行する本反応は、熱等によって分解反応が進行する恐れのある化合物のエステル化に極めて有効であるとの観点からアミノ基が保護されたアミノ酸誘導体を使用するのが好適であり、その具体例としては、本発明のアミド製造方法の説明で例示したものと同一ものが挙げられる。

また、本発明のエステル製造方法で利用されるアルコール化合物としては、一級、二級及び三級の水酸基を有している化合物が何ら制限なく利用できる。好適に利用できるアルコール化合物を具体的に例示すると、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、2-メチル-2-プロパノール、1-ペンタノール、2-ペンタノール、3-ペンタノール、2-メチル-2-ペンタノール、3-メチル-3-ペンタノール、シクロプロパノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、シクロヘプタ

ノール等の炭素数 1 ～ 10 の脂肪族アルコール化合物、フェノール、*o*-クレゾール、*m*-クレゾール、*p*-クレゾール、ベンジルアルコール、2-フェニル-1-エタノール、1-フェニル-1-エタノール、3-フェニル-1-プロパノール等の炭素数 6 ～ 12 の芳香族アルコール化合物を挙げることができる。

これらのアルコールの中でも、特にエステル化反応が容易に進行するメタノール、エタノール、1-プロパノール、1-ブタノール、1-ペンタノール、シクロプロパノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、シクロヘプタノール、フェノール、*p*-クレゾール、ベンジルアルコール、2-フェニル-1-エタノール、3-フェニル-1-プロパノールが好適に採用される。これらのアルコール化合物はいずれも工業原料あるいは試薬として入手可能な化合物である。

本発明のエステル製造方法における、カルボン酸化合物及びアルコール化合物の使用量は特に限定されないが、カルボン酸化合物のカルボキシル基に対してアルコール化合物の水酸基が量論的に反応すること、及びアルコール化合物自身が溶媒としての機能を兼ねることを考慮すると、1価アルコールを用いる場合、通常はカルボン酸化合物のカルボキシル基と等モル数以上用いておればその上限は特に制限されない。しかし、あまりカルボン酸化合物に対してアルコール化合物の使用量が多いと、バッチあたりのエステル化合物の収量が少なくなり経済的

ではないため、アルコール化合物中のカルボン酸化合物の濃度が0.1重量%以上になるようにアルコール化合物を用いることが好適である。

本発明のエステル製造方法で必要に応じて使用される前記三級アミン化合物は、三級のアミノ基を有している化合物であれば何ら制限なく使用できる。好適に使用できる三級アミン化合物を具体的に例示すると、N-メチルモルホリン、N-エチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-エチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-エチルピペリジン、N-メチルインドリン、N-メチルイソインドリン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジメチルイソプロピルアミン、ジメチルシクロヘキシルアミン、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン、N, N, N', N'-テトラメチルプロパンジアミン、N, N, N', N'-テトラメチルブタンンジアミン等の脂肪族三級アミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、N, N-ジメチルベンジルアミン、N, N-ジエチルベンジルアミン、N-メチルインドール、N-メチルイソインドール、N-メチルピロール、インドリジン、N-メチルカルバゾール等の芳香族三級アミン等を挙げる事ができる。これらの中でも、特にエステル化反応が容易に進行する、N-メチルモルホリン、N-エチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-エチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-エチルピペリジン、トリエチルア

ミン、トリブチルアミン、ジメチルイソプロピルアミン、ジメチルシクロヘキシルアミン、ピリジン、N，N－ジメチルアニリン、N，N－ジエチルアニリン、N，N－ジメチルベンジルアミン、N，N－ジエチルベンジルアミンが好適に採用される。これらの三級アミン化合物はいずれも工業原料あるいは試薬として入手可能な化合物である。

上記三級アミン化合物の使用量に関しては特に制限はないが、反応速度の速さ及び反応後にエステル化合物と分離する際の操作性等の観点から、カルボン酸化合物に1モルに対して0.01～3モル、特に0.05～2モル使用するのが好適である。

本発明のエステル製造方法におけるエステル化反応は、用いるアルコール化合物の融点が0℃以下であれば、通常該アルコールを溶媒として用いて行われるが、他の有機溶媒を用いて反応を行っても一向に差し支えない。このとき使用される有機溶媒としては工業的に使用できる溶媒が何等制限なく用いることができる。使用できる溶媒としては、本発明のアミド製造方法で使用できるものと同じものが挙げられる。また、本発明のアミド製造方法における場合と同じ理由により、好適に使用できるとされた溶媒がここでも好適に使用でき、溶媒の再使用も同様に行うことができる。また、溶媒を用いる場合、これら溶媒中のカルボン酸化合物及びアルコール化合物の濃度としては、特に制限されるものではないが、反応速

度の速さ、及びバッチ当たりの収量の観点から、通常、生成するエステル化合物の溶媒中の濃度が 0.1 ~ 80 重量%、好ましくは 1 ~ 60 重量%となるように選択すれば良い。

三級アミン化合物の存在下に、本発明の四級アンモニウム塩からなる縮合剤、カルボン酸化合物、及びアルコール化合物を混合して反応させる場合の操作手順は特に限定されない。例えば、各成分を同時に反応系に添加して混合してもよく、また、各成分を順次に反応系に添加して混合しても良い。しかしながら、操作性及び反応収率の高さの点から、予め所定の温度に保たれた反応溶媒中に各成分を順次に且つ時間をおかずに添加して混合するのが好適である。このとき、四成分の添加順序は特に制限されないが、一般的に本反応は、カルボン酸化合物と三級アミン化合物とが中和反応を起こして溶液中で塩を形成させることが重要であると考えられるため、通常、カルボン酸化合物と三級アミン化合物とを添加した後にアルコール化合物と縮合剤を添加するのが一般的である。

カルボン酸化合物と三級アミン化合物との添加順序はどちらが先でも構わないが、両者が混合されると中和反応がおきるため、一般的には中和熱が発生する。このため、両化合物の添加直後には、反応系中が高温になっている可能性があるため、直ぐにアルコール化合物と縮合剤を添加するとアルコール化合物と縮合剤が反応してしまい収率が低下する恐れがある。このため、縮合剤の添

加は、カルボン酸化合物と三級アミン化合物とを添加混合した後、反応系の温度が所定の温度まで下がったのを見計らって投入するか、或いはカルボン酸化合物と三級アミン化合物を添加する際の溶媒の温度をあらかじめ十分下げておくことが好ましい。

エステル化反応における反応温度は、用いるカルボン酸化合物とアミン化合物の種類によって最適な温度が大きく異なるため、一概には言えないが、あまり温度が低いと反応速度が小さくなり、あまり温度が高いとアルコール化合物と縮合剤が反応する等の副反応が起こる傾向がある。このため、反応温度としては、 $-30 \sim 60^{\circ}\text{C}$ 、特に、 $-20 \sim 50^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度を採用するのが好適である。

反応時間は、アルコール化合物の種類と量に応じて適宜決定すればよいが、通常、 $0.1 \sim 40$ 時間、好ましくは $1 \sim 24$ 時間もあれば充分である。また、反応は、常圧、加圧、減圧のいずれでも実施できる。

このようにして得られたエステル化合物の分離、精製方法としては、通常の方法が何等制限なく用いられる。具体的に例示すると、反応溶媒として水と相溶しない有機溶媒を用いた場合には、反応終了後、反応液を酸性水溶液、アルカリ性水溶液、水で洗浄した後、溶媒を留去し、再結晶或いはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離精製する方法を挙げることができる。また、反応溶媒として水と相溶する有機溶媒を用いた場合には、

反応終了後、水と相溶しない有機溶媒に交換した後、上記方法によって処理することにより、精製することができる。また、水を溶媒として用いた場合には、水と相溶しない有機溶媒を加えて、エステル化合物を有機相に抽出した後、上記方法によって処理することにより精製することができる。このようにしてエステル化合物を工業的に有利に製造することができる。

[実施例]

以下、実施例を掲げて本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例に制限されるものではない。

< 実施例 1 ~ 84 及び比較例 1 ~ 2 で使用した縮合剤の調製 >

実施例 1 ~ 84 で使用する四級アンモニウム塩から成る縮合剤のうち、前記一般式 (I ') 又は (II) の X がクロルアニオンに相当するものは、それぞれ対応する構造の前記 (III) で示されるトリアジン化合物と三級アミンとを反応させて製造した。また、X が過塩素酸アニオンであるもの、及び X が四弗化ホウ素アニオンであるものについては、上記反応中にそれぞれ過塩素酸ナトリウム、及びテトラフルオロホウ酸ナトリウムを添加して反応させることにより製造した。

比較例 1 ~ 2 で使用するカルボジイミド系縮合剤は、試薬として市販されているものを使用した。

< 実施例 1 >

30 ml の茄子型フラスコに 3-フェニルプロピオン酸 0.30 g (2 mmol)、フェネチルアミン 0.27 g (2.2 mmol)、テトラヒドロフラン 5 ml を加えて室温下、10 分攪拌した後、4-(4,6-ジメトキシー-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド 0.61 g (2.2 mmol) を加え、室温下 3 時間反応させた。

反応終了後、テトラヒドロフランを留去し、ジエチルエーテル 50 ml を加え、20 ml の飽和炭酸ナトリウム水溶液、20 ml の 1 N 塩酸、20 ml の水で洗浄した。得られた有機相を硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、ジエチルエーテルを留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製したところ、N-フェネチル-3-フェニルプロピオンアミドを 0.46 g (収率 91%) 得た。

< 実施例 2 ~ 25 >

表 1 に示したカルボン酸化合物とアミン化合物及び溶媒を用いた以外は実施例 1 と同様の操作を行った。その結果を表 1 に示した。

表 1

実施例	カルボン酸化合物 の種類	アミン化合物の種類	生成物	溶媒の種類	反応時間 (時間)	収率 (%)
2	3-フェニルプロピオン酸	フェニルアミン	N-フェニル-3-フェニルプロピオン酸アミド	メタノール	4	78
3	3-フェニルプロピオン酸	フェニルアミン	N-フェニル-3-フェニルプロピオン酸アミド	アセトニトリル	4	82
4	3-フェニルプロピオン酸	フェニルアミン	N-フェニル-3-フェニルプロピオン酸アミド	酢酸エチル	4	80
5	3-フェニルプロピオン酸	フェニルアミン	N-フェニル-3-フェニルプロピオン酸アミド	塩化メチレン	4	80
6	3-フェニルプロピオン酸	フェニルアミン	N-フェニル-3-フェニルプロピオン酸アミド	テトラヒドロフラン/水=9/1	4	77
7	3-フェニルプロピオン酸	フェニルアミン	N-フェニル-3-フェニルプロピオン酸アミド	イソプロパノール	4	78
8	ヘキサノ酸	フェニルアミン	N-フェニル-3-ヘキサノ酸アミド	テトラヒドロフラン	6	83
9	ヘキサノ酸	フェニルアミン	N-フェニル-3-ヘキサノ酸アミド	メタノール	6	96
10	3-フェニル-2-プロパノン酸	フェニルアミン	N-フェニル-3-フェニル-2-プロパノン酸アミド	テトラヒドロフラン	4	77
11	3-フェニル-2-プロパノン酸	フェニルアミン	N-フェニル-3-フェニル-2-プロパノン酸アミド	メタノール	4	92
12	プロピオン酸	フェニルアミン	N-フェニルプロピオン酸アミド	テトラヒドロフラン	3	78
13	ピバル酸	フェニルアミン	N-フェニルピバル酸アミド	テトラヒドロフラン	3	76
14	ピバル酸	フェニルアミン	N-フェニルピバル酸アミド	メタノール	3	84
15	p-トキシ安息香酸	フェニルアミン	N-フェニル-p-トキシ安息香酸アミド	テトラヒドロフラン	4	82
16	p-トキシ安息香酸	ベンジルアミン	N-ベンジル-p-トキシ安息香酸アミド	テトラヒドロフラン	3	77
17	p-トキシ安息香酸	ベンジルアミン	N-ベンジル-p-トキシ安息香酸アミド	メタノール	3	96
18	p-トキシ安息香酸	ジエチルアミン	N-ジエチル-p-トキシ安息香酸アミド	テトラヒドロフラン	4	78
19	p-トキシ安息香酸	ジエチルアミン	N-ジエチル-p-トキシ安息香酸アミド	メタノール	4	80
20	p-トキシ安息香酸	シクロヘキシルアミン	N-シクロヘキシル-p-トキシ安息香酸アミド	テトラヒドロフラン	3	92
21	安息香酸	フェニルアミン	N-フェニル安息香酸アミド	テトラヒドロフラン	4	81
22	安息香酸	フェニルアミン	N-フェニル安息香酸アミド	メタノール	4	79
23	p-ニトロ安息香酸	フェニルアミン	N-フェニル-p-ニトロ安息香酸アミド	テトラヒドロフラン	3	82
24	p-ニトロ安息香酸	フェニルアミン	N-フェニル-p-ニトロ安息香酸アミド	メタノール	3	80
25	p-ヒドロキシ安息香酸	フェニルアミン	N-フェニル-p-ヒドロキシ安息香酸アミド	メタノール	6	87

< 実施例 26 ~ 41 >

表 2 に示した縮合剤及び溶媒を用いた以外は実施例 1
と同様の操作を行った。その結果を表 2 に示した

表 2

実施例	縮合剤の種類	油媒の種類	反応時間 (時間)	収率 (%)
26	4-(4,6-ジメキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-チルモルホリニウムハ-クローレート	テトラヒドフラン	4	81
27	4-(4,6-ジメキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-チルモルホリニウムハ-クローレート	メタノール	4	77
28	4-(4,6-ジメキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-チルモルホリニウムテトラフルボロホレート	テトラヒドフラン	6	83
29	4-(4,6-ジメキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-チルモルホリニウムテトラフルボロホレート	メタノール	6	80
30	4-(4,6-ジメキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-チルモルホリニウムクロライド	テトラヒドフラン	6	83
31	4-(4,6-ジメキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-チルモルホリニウムクロライド	メタノール	6	95
32	4-(4,6-ジメキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-チルモルホリニウムハ-クローレート	テトラヒドフラン	6	80
33	4-(4,6-ジメキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-チルモルホリニウムハ-クローレート	メタノール	6	91
34	4-(4,6-ジメキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-エチルモルホリニウムクロライド	テトラヒドフラン	6	84
35	4-(4,6-ジメキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-エチルモルホリニウムハ-クローレート	テトラヒドフラン	6	92
36	4-(4,6-ジメキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-エチルモルホリニウムクロライド	テトラヒドフラン	6	81
37	4-(4,6-ジメキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-エチルモルホリニウムハ-クローレート	テトラヒドフラン	6	80
38	4-(4,6-ジメキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-エチルモルホリニウムクロライド	テトラヒドフラン	6	84
39	4-(4,6-ジメキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-エチルモルホリニウムハ-クローレート	テトラヒドフラン	6	82
40	(4,6-ジメキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)トリエチルアンモニウムハ-クローレート	テトラヒドフラン	6	76
41	(4,6-ジメキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)トリニウムハ-クローレート	テトラヒドフラン	6	77

< 実施例 4 2 >

50 ml の茄子型フラスコに (Z) - 2 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシイミノ酢酸 0.30 g (1 mmol)、7 - アミノ - 3 - アセトキシメチル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 0.33 g (1 mmol)、塩化メチレン 10 ml を加え、室温下、10 分攪拌した。この溶液に、4 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチルモルホリニウムクロライド 0.29 g (1.05 mmol) を添加し、室温下、3 時間反応させた。

反応終了後、実施例 1 と同様の後処理操作を行ったところ、7 - [(Z) - 2 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド] - 3 - アセトキシメチル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを 0.49 g (収率 80%) 得た。

< 実施例 4 3 ~ 4 8 >

カルボン酸化合物として表 3 に示した 2 - アミノチアゾール酢酸誘導体及び溶媒を用いた以外は実施例 4 2 と同様の操作を行った。その結果を表 3 に示した。

表 3

実施例	2-アミノチアゾール酢酸誘導体の種類	生成物	溶媒の種類	反応時間 (時間)	収率 (%)
4 3	(Z)-2-(2-tert-トキシカルボニルミチアゾリル-4-イル)-2-トキシイミノ酢酸	7-[(Z)-2-(2-tert-トキシカルボニルミチアゾリル-4-イル)-2-トキシイミノアセトミド]-3-アセトキシチル-3-セフェム-4-カルボキシ酸 tert-ブチル	テトラヒド・ロフラン	4	7 9
4 4	(Z)-2-(2-アミチアゾリル-4-イル)-2-トキシイミノ酢酸	7-[(Z)-2-(2-アミチアゾリル-4-イル)-2-トキシイミノアセトミド]-3-アセトキシチル-3-セフェム-4-カルボキシ酸 tert-ブチル	テトラヒド・ロフラン	4	8 7
4 5	(Z)-2-(2-アミチアゾリル-4-イル)-2-トキシイミノ酢酸	7-[(Z)-2-(2-アミチアゾリル-4-イル)-2-トキシイミノアセトミド]-アセトキシチル-3-セフェム-4-カルボキシ酸 tert-ブチル	塩化メチレン	3	8 1
4 6	(Z)-2-(2-アミチアゾリル-4-イル)-2-(1-tert-トキシカルボニル-1-エトキシ)イミノ酢酸	7-[(Z)-2-(2-アミチアゾリル-4-イル)-2-(1-tert-トキシカルボニル-1-メチルエトキシ)イミノアセトミド]-3-アセトキシチル-3-セフェム-4-カルボキシ酸 tert-ブチル	塩化メチレン	4	9 4
4 7	(Z)-2-(2-アミチアゾリル-4-イル)-2-(1-tert-トキシカルボニル-1-エトキシ)イミノ酢酸	7-[(Z)-2-(2-アミチアゾリル-4-イル)-2-(1-tert-トキシカルボニル-1-メチルエトキシ)イミノアセトミド]-3-アセトキシチル-3-セフェム-4-カルボキシ酸 tert-ブチル	テトラヒド・ロフラン	5	9 5
4 8	(Z)-2-(2-クロロアセチルミチアゾリル-4-イル)-2-トキシイミノ酢酸	7-[(Z)-2-(2-クロロアセチルミチアゾリル-4-イル)-2-トキシイミノアセトミド]-3-アセトキシチル-3-セフェム-4-カルボキシ酸 tert-ブチル	塩化メチレン	5	8 0

< 実施例 49 ~ 58 >

カルボン酸化合物として、2-アミノチアゾール酢酸誘導体である (Z) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2-メトキシイミノ酢酸を用い、アミン化合物として表 4 に示した 7-アミノセファロスポラン酸誘導体を用いた以外は、実施例 42 と同様の操作を行った。その結果を、表 4 に示した。

表 4

実施例	7-アミノセファロスポラン酸誘導体の種類	生成物	収率 (%)
49	7-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸 tert-ブチル	7-[(2)-2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-オキシミチアセトアミド] -3-セフェム-4-カルボン酸 tert-ブチル	77
50	7-アミノ-3-クロロ-3-セフェム-4-カルボン酸 tert-ブチル	7-[(2)-2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-オキシミチアセトアミド] -3-クロロ-3-セフェム-4-カルボン酸 tert-ブチル	81
51	7-アミノ-3-ヨード-3-セフェム-4-カルボン酸 tert-ブチル	7-[(2)-2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-オキシミチアセトアミド] -3-ヨード-3-セフェム-4-カルボン酸 tert-ブチル	80
52	7-アミノ-3-(2-フランカルボニルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸 tert-ブチル	7-[(2)-2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-オキシミチアセトアミド] -3-(2-フランカルボニルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸 tert-ブチル	77
53	7-アミノ-3-[(1,2,3-チアジアゾール-5-イル)チオメチル] -3-セフェム-4-カルボン酸 tert-ブチル	7-[(2)-2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-オキシミチアセトアミド] -3-[(1,2,3-チアジアゾール-5-イル)チオメチル] -3-セフェム-4-カルボン酸 tert-ブチル	78
54	7-アミノ-3-[(1-メチルピラゾール-5-イル)チオメチル] -3-セフェム-4-カルボン酸 tert-ブチル	7-[(2)-2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-オキシミチアセトアミド] -3-[(1-メチルピラゾール-5-イル)チオメチル] -3-セフェム-4-カルボン酸 tert-ブチル	77
55	7-アミノ-3-[(2)-2-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)エチニル] -3-セフェム-4-カルボン酸 tert-ブチル	7-[(2)-2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-オキシミチアセトアミド] -3-[(2)-2-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)エチニル] -3-セフェム-4-カルボン酸 tert-ブチル	76
56	7-アミノ-3-[(5-メチルピラゾール-3-イル)メチル] -3-セフェム-4-カルボン酸 tert-ブチル	7-[(2)-2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-オキシミチアセトアミド] -3-[(5-メチルピラゾール-3-イル)メチル] -3-セフェム-4-カルボン酸 tert-ブチル	78
57	7-アミノ-3 [(2)-2 (4-メチルチアジゾール-5-イル)エチニル] -3-セフェム-4-カルボン酸 tert-ブチル	7-[(2)-2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-オキシミチアセトアミド] -3-[(2)-2-(4-メチルチアジゾール-5-イル)エチニル] -3-セフェム-4-カルボン酸 tert-ブチル	75
58	7-アミノ-3-[(1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)チオメチルチオ] -3-セフェム-4-カルボン酸 tert-ブチル	7-[(2)-2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-オキシミチアセトアミド] -3-[(1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)チオメチルチオ] -3-セフェム-4-カルボン酸 tert-ブチル	79

< 実施例 59 >

100 ml の茄子型フラスコに N-tert-ブトキシカルボニルフェニルアラニン 0.54 g (2 mmol)、フェネチルアミン 0.24 (2 mmol)、塩化メチレン 10 ml を加え、室温下、10 分攪拌した後、この溶液に、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド 0.55 g (2 mmol) を加え、室温下 3 時間反応させた。

反応終了後、30 ml の水を加え、30 ml の塩化メチレンで 3 回抽出操作を行った。分液した塩化メチレン溶液を集め、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濃縮を行い、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製したところ、N'-(N-tert-ブトキシカルボニルフェニルアラニル)フェネチルアミンを 0.57 g (収率 78%) 得た。

< 実施例 60 >

100 ml の茄子型フラスコに N-tert-ブトキシカルボニルフェニルアラニン 0.54 g (2 mmol)、フェネチルアミン 0.24 (2 mmol)、テトラヒドロフラン 10 ml を加え、室温下、10 分攪拌した後、この溶液に、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド 0.55 g (2 mmol) を加え、室温下 4 時間反応させた。

反応終了後、溶媒の減圧留去し、30 ml の水を加え、30 ml の塩化メチレンで3回抽出操作を行った。分液した塩化メチレン溶液を集め、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濃縮を行い、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製したところ、N' - (N - t e r t - ブトキシカルボニルフェニルアラニル) フェネチルアミンを0.64 g (収率87%) 得た。

< 実施例 6 1 >

溶媒として、テトラヒドロフラン9 ml、水1 ml の混合溶液とした以外は実施例60と同様の操作を行った。その結果、N' - (N - t e r t - ブトキシカルボニルフェニルアラニル) フェネチルアミンを0.62 g (収率84%) 得た。

< 実施例 6 2 >

縮合剤として1 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 1 - エチルピペリジニウムクロライドを用いた以外は実施例58と同様の操作を行った。その結果、N' - (N - t e r t - ブトキシカルボニルフェニルアラニル) フェネチルアミンを0.57 g (収率78%) 得た。

< 実施例 6 3 >

縮合剤として(4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) ピリジニウムパークロレートを用いた以外は実施例58と同様の操作を行った。その結果、N' - (N - t e r t - ブトキシカルボニルフェニルア

ラニル) フェネチルアミンを 0.60 g (収率 81%) 得た。

< 実施例 64 >

縮合剤として 1, 4-ビス (4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) -1, 4-ジメチルピペラジニウムジクロライドを 0.47 g (1 mmol) を用いた以外は実施例 58 と同様の操作を行った。その結果、N'-(N-tert-ブトキシカルボニルフェニルアラニル) フェネチルアミンを 0.62 g (収率 84%) 得た。

< 実施例 65 >

100 ml の茄子型フラスコに、N-tert-ブトキシカルボニルフェニルアラニン 1.33 g (5 mmol)、フェニルアラニンメチルエステル 0.90 g (5 mmol)、塩化メチレン 20 ml を加え、室温下 10 分攪拌した。次に、4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) -4-メチルモルホリニウムクロライド 1.43 g (5 mmol) をゆっくり添加し、4 時間反応させた。

反応終了後、塩化メチレン 30 ml を加え、30 ml の水で洗浄し、分液、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮、シリカゲルクロマトグラフィーで分離精製を行ったところ、N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニル-L-フェニルアラニンメチルエステルを 1.80 g (収率 84%) 取得した。

< 実施例 6 6 >

縮合剤として 1, 4 - ビス (4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) - 1 , 4 - ジメチルピペラジニウムジクロライドを 1 . 1 6 g (2 . 5 m m o l) を用いた以外は実施例 6 5 と同様の操作を行った。その結果、N - t e r t - ブトキシカルボニル - L - フェニルアラニル - L - フェニルアラニンメチルエステルを 1 . 8 3 g (収率 8 6 %) 取得した。

< 実施例 6 7 ~ 7 1 >

反応条件を表 5 に示した反応条件にした以外は実施例 6 5 と同様の操作を行った。その結果を表 5 に示した。

表 5

実施例	溶媒の種類	反応温度 (°C)	反応時間 (時間)	収率 (%)
67	塩化メチレン	0	4	85
68	テトラヒドロフラン	25	7	90
69	アセトニトリル	25	4	87
70	酢酸エチル	25	6	82
71	テトラヒドロフラン/水=9/1	25	4	72

< 実施例 7 2 ~ 8 4 >

カルボン酸化合物として表 6 に示したアミノ基が保護されたアミノ酸を用い、アミン化合物として表 6 に示したカルボキシル基が保護されたアミノ酸を用いた以外は実施例 6 5 と同様の操作を行った。その結果を表 6 に示した。

表 6

実施例	カルボン酸化合物の種類	アミン化合物の種類	生成物	収率 (%)
72	N-ベンジルオキシカルボニル-L-フェニルアラニン	L-フェニルアラニンメチルエステル	N-ベンジルオキシカルボニル-L-フェニルアラニン -L-フェニルアラニンメチルエステル	91
73	N-アセチル-L-フェニルアラニン	L-フェニルアラニンメチルエステル	N-アセチル-L-フェニルアラニン-L-フェニルアラニンメチル エステル	88
74	N-tert-ブトキシカルボニル-D-フェニルアラニン	L-フェニルアラニンメチルエステル	N-tert-ブトキシカルボニル-D-フェニルアラニン -L-フェニルアラニンメチルエステル	89
75	N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン	L-フェニルアラニンベンジルエステル	N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン -L-フェニルアラニンベンジルエステル	93
76	N-メトキシカルボニル-L-フェニルアラニン	L-フェニルアラニンエチルエステル	N-メトキシカルボニル-L-フェニルアラニン -L-フェニルアラニンエチルエステル	90
77	N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン	L-フェニルアラニンアミド	N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン -L-フェニルアラニンアミド	86
78	N-tert-ブトキシカルボニルグリシン	グリシンメチルエステル	N-tert-ブトキシカルボニルグリシン -L-フェニルアラニンアミド	91
79	N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン	L-ロイシンメチルエステル	N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン -L-ロイシンメチルエステル	89
80	N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン	L-アラニンメチルエステル	N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン -L-アラニンメチルエステル	87
81	N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニン	L-アラニン tert-ブチルエステル	N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニン -L-アラニン tert-ブチルエステル	92
82	N-tert-ブトキシカルボニル-L-メチオニン	α -メチルアラニンメチル	N-tert-ブトキシカルボニル-L-メチオニン - α -メチルアラニンメチルエステル	80
83	N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチルアラニン	L-アラニンメチルエステル	N-tert-ブトキシカルボニル- α -メチルアラニン -L-アラニンメチルエステル	82
84	N-tert-ブトキシカルボニル-L-ロイシン	L-フェニルアラニンメチルエステル	N-tert-ブトキシカルボニル-L-ロイシン -L-フェニルアラニンメチルエステル	88

< 比較例 1 >

30 ml の茄子型フラスコに 3-フェニルプロピオン酸 0.30 g (2 mmol)、フェネチルアミン 0.27 g (2.2 mmol)、メタノール 5 ml を加えて室温下、10 分攪拌した後、ジシクロヘキシルカルボジイミド (和光純薬製) 0.45 g (2.2 mmol) を加え、室温下 3 時間反応させた。反応終了後、メタノールを留去し、ジエチルエーテル 50 ml を加え、20 ml の飽和炭酸ナトリウム水溶液、20 ml の 1 N 塩酸、20 ml の水で洗浄した。得られた有機相を硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、ジエチルエーテルを留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製したところ、N-フェネチル-3-フェニルプロピオンアミドが、わずかに 0.03 g (収率 5%) 取得された。

< 比較例 2 >

ジシクロヘキシルカルボジイミドに代えて塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (和光純薬製) を用いた以外は比較例 2 と同様の操作を行った。その結果、N-フェネチル-3-フェニルプロピロニドがわずかに、0.04 g (収率 8%) 取得されたにすぎなかった。

< 実施例 85 >

30 ml の茄子型フラスコに 3-フェニルプロピオン酸 0.30 g (2 mmol)、N-メチルモルホリン 0.22 g (2.2 mmol)、メタノール 5 ml を加えて室温下、10 分攪拌した後、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド (以下、MMCDMT と称す。) 0.61 g (2.2 mmol) を加え、室温下 4 時間反応させた。

反応終了後、メタノールを留去し、ジエチルエーテル 50 ml を加え、20 ml の飽和炭酸ナトリウム水溶液、20 ml の 1 N 塩酸、20 ml の水で洗浄した。得られた有機相を硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、ジエチルエーテルを留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製したところ、3-フェニルプロピオン酸メチルが 0.28 g (収率 86%) 得られた。

< 実施例 86 ~ 100 >

表 1 に示したカルボン酸化合物とアルコール化合物を用い、表 1 に示した MMCDMT、N-メチルモルホリンの量を用いた以外は実施例 85 と同様の操作を行った。その結果を表 7 に示した。

表 7

実施例	カルボン酸化合物 の種類	アルコール化合物の 種類	生成物	MACDIT (eq)	N-アミン 量(eq)	反応時間 (時間)	収率 (%)
86	3-フェニルプロピオン酸	メタノール	3-フェニルプロピオン酸エチル	1.2	0.1	5	85
87	3-フェニルプロピオン酸	メタノール	3-フェニルプロピオン酸エチル	2.0	1.2	1.5	93
88	3-フェニルプロピオン酸	エタノール	3-フェニルプロピオン酸エチル	1.2	0.1	4	60
89	3-フェニルプロピオン酸	エタノール	3-フェニルプロピオン酸エチル	2.0	1.2	1.5	95
90	3-フェニルプロピオン酸	1-ブロパノール	3-フェニルプロピオン酸 n-ブチル	2.0	1.2	1.5	96
91	3-フェニルプロピオン酸	2-ブロパノール	3-フェニルプロピオン酸 n-ブチル	2.0	1.2	1.6	89
92	ヘキサノ酸	メタノール	ヘキサノ酸エチル	1.1	1.1	4	83
93	ヘキサノ酸	エタノール	ヘキサノ酸エチル	1.1	1.1	4	88
94	3-フェニル-2-プロパノン酸	メタノール	3-フェニル-2-プロパノン酸エチル	2.0	1.2	2	99
95	3-フェニル-2-プロパノン酸	エタノール	3-フェニル-2-プロパノン酸エチル	2.0	1.2	2	98
96	p-ニトロ安息香酸	メタノール	p-ニトロ安息香酸エチル	1.2	1.2	2.5	94
97	テレフタル酸	メタノール	テレフタル酸エチル	2.4	2.2	4	64
98	イソフタル酸	メタノール	イソフタル酸エチル	2.4	2.2	3	66
99	p-メチル安息香酸	メタノール	p-メチル安息香酸エチル	1.2	1.2	3	95
100	p-メチル安息香酸	エタノール	p-メチル安息香酸エチル	1.2	1.2	3	92

< 実施例 101 ~ 116 >

表 8 に示した縮合剤を用いた以外は実施例 85 と同様の操作を行った。その結果を表 8 に示した。

表 8

実施例	縮合剤の種類	反応時間 (時間)	収率 (%)
101	4-(4,6-ジ'メトキシ-1,3,5-トリアジ'ン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム ⁺ -クロレート	4	80
102	4-(4,6-ジ'メトキシ-1,3,5-トリアジ'ン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム ⁺ -クロレート	4	76
103	4-(4,6-ジ'メトキシ-1,3,5-トリアジ'ン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムテトラフルオロボ'レート	4	81
104	4-(4,6-ジ'メトキシ-1,3,5-トリアジ'ン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムテトラフルオロボ'レート	4	78
105	4-(4,6-ジ'エトキシ-1,3,5-トリアジ'ン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド	4	81
106	4-(4,6-ジ'エトキシ-1,3,5-トリアジ'ン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド	4	90
107	4-(4,6-ジ'エトキシ-1,3,5-トリアジ'ン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム ⁺ -クロレート	4	80
108	4-(4,6-ジ'エトキシ-1,3,5-トリアジ'ン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム ⁺ -クロレート	4	91
109	4-(4,6-ジ'メトキシ-1,3,5-トリアジ'ン-2-イル)-4-エチルモルホリニウムクロライド	4	82
110	4-(4,6-ジ'メトキシ-1,3,5-トリアジ'ン-2-イル)-4-エチルモルホリニウム ⁺ -クロレート	5	91
111	4-(4,6-ジ'メトキシ-1,3,5-トリアジ'ン-2-イル)-4-メチル ⁺ ピ'リジ'ニウムクロライド	5	81
112	4-(4,6-ジ'メトキシ-1,3,5-トリアジ'ン-2-イル)-4-メチル ⁺ ピ'リジ'ニウム ⁺ -クロレート	5	79
113	4-(4,6-ジ'メトキシ-1,3,5-トリアジ'ン-2-イル)-4-メチル ⁺ ピ'リジ'ニウムクロライド	5	82
114	4-(4,6-ジ'メトキシ-1,3,5-トリアジ'ン-2-イル)-4-メチル ⁺ ピ'リジ'ニウム ⁺ -クロレート	5	86
115	4-(4,6-ジ'メトキシ-1,3,5-トリアジ'ン-2-イル)トリエチルアンモニウム ⁺ -クロレート	5	76
116	4-(4,6-ジ'メトキシ-1,3,5-トリアジ'ン-2-イル)ピ'リジ'ニウム ⁺ -クロレート	5	73

< 実施例 1 1 7 >

1 0 0 m l の茄子型フラスコに N - t e r t - ブトキシカルボニルフェニルアラニン 0 . 5 4 g (2 m m o l) 、 N - メチルモルホリン 0 . 2 4 g (2 . 4 m m o l) 、 メタノール 1 0 m l を加え、室温下、1 0 分攪拌した後、この溶液に、M M C D M T 0 . 5 5 g (2 m m o l) を加え、室温下 3 時間反応させた。

反応終了後、3 0 m l の水を加え、3 0 m l の塩化メチレンで 3 回抽出操作を行った。分液した塩化メチレン溶液を集め、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濃縮を行い、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製したところ、N - t e r t - ブトキシカルボニルフェニルアラニンメチルエステルを 0 . 5 3 g (収率 9 4 %) 得た。

< 実施例 1 1 8 >

縮合剤として 1 - (4 , 6 - ジメトキシー - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) - 1 - エチルピリジニウムクロライドを用いた以外は実施例 1 1 7 と同様の操作を行った。その結果、N - t e r t - ブトキシカルボニルフェニルアラニンメチルエステルを 0 . 5 2 g (収率 9 3 %) 得た。

< 実施例 1 1 9 >

縮合剤として (4 , 6 - ジメトキシー - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) ピリジニウムパークロレートを用いた以外は実施例 1 1 7 と同様の操作を行った。その結

果、N-tert-ブトキシカルボニルフェニルアラニンメチルエステルを0.46 g (収率83%) 得た。

< 実施例 120 >

縮合剤として1,4-ビス(4,6-ジメトキシー-1,3,5-トリアジン-2-イル)-1,4-ジメチルピペラジニウムジクロライドを0.47 g (1 mmol) を用いた以外は実施例117と同様の操作を行った。その結果、N-tert-ブトキシカルボニルフェニルアラニンメチルエステルを0.50 g (収率90%) 得た。

< 実施例 121 ~ 133 >

表9に示した保護されたアミノ酸を用いた以外は実施例117と同様の操作を行った。その結果を表9に示した。

表 9

実施例	カルボン酸化合物の種類	生成物	収率 (%)
121	N-ヘンジメチルオキカルボニル-L-フェニルアラニン	N-ヘンジメチルオキカルボニル-L-フェニルアラニンメチルエステル	93
122	N-アセチル-L-フェニルアラニン	N-アセチル-L-フェニルアラニンメチルエステル	90
123	N-tert-ブトキシカルボニル-D-フェニルアラニン	N-tert-ブトキシカルボニル-D-フェニルアラニンメチルエステル	92
124	N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニン	N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニンメチルエステル	92
125	N-メトキシカルボニル-L-フェニルアラニン	N-メトキシカルボニル-L-フェニルアラニンメチルエステル	91
126	N-tert-ブトキシカルボニル-L-ロイシン	N-tert-ブトキシカルボニル-L-ロイシンメチルエステル	88
127	N-tert-ブトキシカルボニルグリシン	N-tert-ブトキシカルボニルグリシンメチルエステル	96
128	N-tert-ブトキシカルボニルグリタミン酸	N-tert-ブトキシカルボニルグリタミン酸メチル	89
129	N-tert-ブトキシカルボニル-L-プロリン	N-tert-ブトキシカルボニル-L-プロリンメチルエステル	92
130	N-tert-ブトキシカルボニル-β-アラニン	N-tert-ブトキシカルボニル-β-アラニンメチルエステル	94
131	N-tert-ブトキシカルボニル-L-メチオニン	N-tert-ブトキシカルボニル-L-メチオニンメチルエステル	84
132	N-tert-ブトキシカルボニル-α-メチルアラニン	N-tert-ブトキシカルボニル-α-メチルアラニンメチルエステル	90
133	N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルグリシン	N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルグリシン	96

< 実施例 134 >

30 ml の茄子型フラスコに 3-フェニルプロピオン酸 0.30 g (2 mmol)、N-メチルモルホリン 0.61 g (6 mmol)、ベンジルアルコール 0.24 g (2.2 mmol)、テトラヒドロフラン 5 ml を加えて室温下、10 分攪拌した後、MMCDMT 1.65 g (6 mmol) を加え、室温下 22 時間反応させた。

反応終了後、テトラヒドロフランを留去し、ジエチルエーテル 50 ml を加え、20 ml の飽和炭酸ナトリウム水溶液、20 ml の 1N 塩酸、20 ml の水で洗浄した。得られた有機相を、硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、ジエチルエーテルを留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製したところ、3-フェニルプロピオン酸ベンジルが 0.43 g (収率 89%) 得られた。

< 実施例 135 ~ 149 >

表 10 に示した、カルボン酸化合物、溶媒及びアルコール化合物を用いた以外は実施例 134 と同様の操作を行った。その結果を表 10 に示した。

表 10

実施例	カルボン酸化合物 の種類	溶媒の種類	アルコール化合物 の種類	生成物	反応時間 (時間)	収率 (%)
135	3-フェニルプロピオン酸	酢酸エチル	ベンジルアルコール	3-フェニルプロピオン酸ベンジル	22	88
136	3-フェニルプロピオン酸	1,4-ジオキサン	ベンジルアルコール	3-フェニルプロピオン酸ベンジル	22	80
137	3-フェニルプロピオン酸	塩化メチレン	ベンジルアルコール	3-フェニルプロピオン酸ベンジル	20	84
138	3-フェニルプロピオン酸	塩化メチレン	フェノール	3-フェニルプロピオン酸フェニル	16	92
139	3-フェニルプロピオン酸	塩化メチレン	1-ヘキサノール	3-フェニルプロピオン酸n-ヘキシル	24	81
140	ヘキサノ酸	トリメチルアミン	ベンジルアルコール	ヘキサノ酸ベンジル	22	89
141	ヘキサノ酸	塩化メチレン	ベンジルアルコール	ヘキサノ酸ベンジル	22	83
142	ヘキサノ酸	トリメチルアミン	フェノール	ヘキサノ酸フェニル	22	86
143	3-フェニル-2-プロパノ酸	トリメチルアミン	ベンジルアルコール	3-フェニル-2-プロパノ酸ベンジル	22	89
144	3-フェニル-2-プロパノ酸	塩化メチレン	ベンジルアルコール	3-フェニル-2-プロパノ酸ベンジル	23	83
145	p-ニトロ安息香酸	トリメチルアミン	ベンジルアルコール	p-ニトロ安息香酸ベンジル	18	86
146	テレフタル酸	トリメチルアミン	ベンジルアルコール	テレフタル酸ベンジル	30	70
147	イソフタル酸	トリメチルアミン	ベンジルアルコール	イソフタル酸ベンジル	30	68
148	p-メチル安息香酸	トリメチルアミン	ベンジルアルコール	p-メチル安息香酸ベンジル	17	89
149	p-メチル安息香酸	トリメチルアミン	フェノール	p-メチル安息香酸フェニル	15	88

< 縮合剤の調製 >

調製例 1 :

500 ml の茄子型フラスコに 2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン 3.51 g (0.02 mol)、テトラヒドロフラン 300 ml を加え、室温下、10 分間攪拌させた後、キヌクリジン 2.22 g (0.02 mol) を添加し、室温下、10 分間反応させた。析出した結晶を吸引濾過し、テトラヒドロフラン 50 ml で洗浄した後、減圧乾燥し、白色結晶 5.20 g (収率 90.7%) を得た。

得られた白色結晶について $^1\text{H-NMR}$ 、IR、ESI (Electrospray Ionization) -MS、および元素分析を行ったところ、次のような結果であった。

〔分析結果〕

① $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) σ : 2.17 (m, 6 H, c), 2.32 (m, 1 H, d), 4.03 (t, 6 H, b), 4.15 (s, 6 H, a)

② IR (KBr, cm^{-1}): 1592, 1464, 1374, 1096

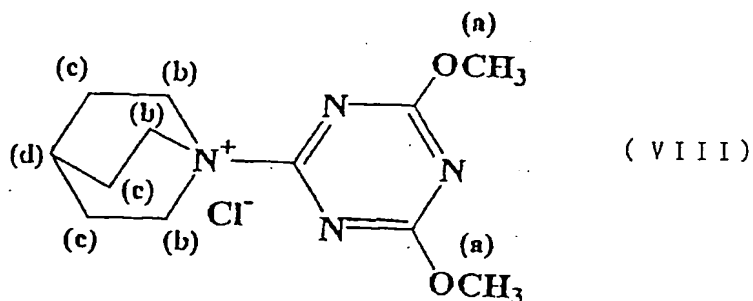
③ ESI-MS: m/z 251.3 [(M-C1) $^+$]

④ 元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2$:

計算値 C, 50.26; H, 6.68; N, 19.54

実測値 C, 50.12; H, 6.52; N, 19.48

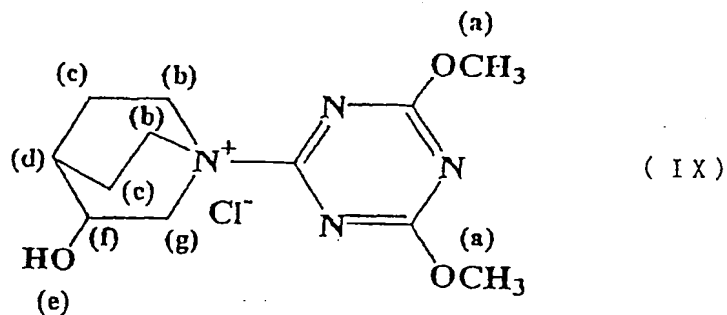
以上の分析結果から、得られた白色結晶が本発明の四級アンモニウム塩である下記式 (VIII)



で示される、1-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)キヌクリジニウムクロライドであることを確認した。

調製例 2 :

3-キヌクリジノール 2.54 g (0.02 mol) を用い、調製例 1 と同様の操作を行ったところ、本発明の四級アンモニウム塩である下記式 (IX)



で示される 1-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-ト

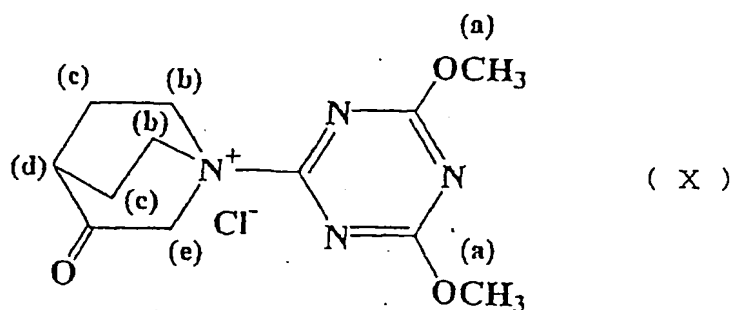
リアジン-2-イル)-3-ヒドロキシキヌクリジニウムクロライドの白色結晶 5.95 g (収率 98.3%) を得た。なお、生成物の構造確認は、調製例 1 と同様の分析により行った。分析結果を次に示す。

[分析結果]

- ① $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) σ : 2.06 (m, 2 H, c), 2.23 (m, 1 H, c), 2.34 (m, 1 H, d), 2.47 (m, 1 H, c), 3.76 (m, 1 H, g), 3.90-4.04 (m, 4 H, b, g), 4.15 (s, 6 H, a), 4.21 (m, 1 H, b), 4.37 (m, 1 H, f), 4.77 (s, 1 H, e)
- ② IR (KBr , cm^{-1}): 3404, 1616, 1478, 1376, 1112
- ③ ESI-MS: m/z 267.3 [$(\text{M}-\text{Cl})^+$]
- ④ 元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_3$:
- | | |
|-----|-----------------------------|
| 計算値 | C, 47.61; H, 6.33; N, 18.51 |
| 実測値 | C, 47.55; H, 6.24; N, 18.48 |

調製例 3:

3-キヌクリジノン 2: 50 g (0.02 mol) を用い、調製例 1 と同様の操作を行ったところ、本発明の四級アンモニウム塩である下記式 (X)



で示される 1 - (4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) - 3 - オキソキヌクリジニウムクロライドの白色結晶 4 . 8 7 g (収率 8 1 . 0 %) を得た。なお、生成物の構造確認は、調製例 1 と同様の分析により行った。分析結果を次に示す。

〔分析結果〕

① $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) σ : 2 . 3 6 (m , 2 H , c) , 2 . 5 2 (m , 2 H , c) , 2 . 9 2 (m , 1 H , d) , 4 . 1 1 (m , 2 H , b) , 4 . 1 7 (s , 6 H , a) , 4 . 3 6 (m , 2 H , b) , 4 . 7 7 (s , 2 H , e)

② IR (KBr , cm^{-1}) : 1 7 4 8 , 1 5 7 6 , 1 4 6 8 , 1 3 7 0

③ ESI-MS : m/z 2 6 5 . 2 [(M - C l) $^+$]

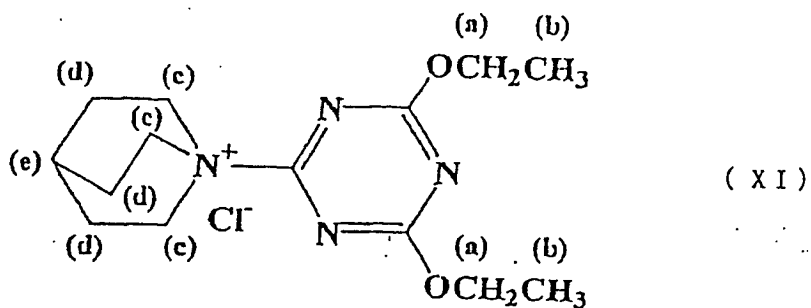
④ 元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_3$:

計算値 C, 47.92; H, 5.70; N, 18.63

実測値 C, 47.83; H, 5.58; N, 18.50

調製例 4 :

2-クロロ-4,6-ジエトキシ-1,3,5-トリ
アジン 4.07 g (0.02 mol) とキヌクリジン 2.
22 g (0.02 mol) を用い、調製例 1 と同様の操
作を行ったところ、本発明の四級アンモニウム塩である
下記式 (XI)



で示される 1-(4,6-ジエトキシ-1,3,5-トリ
アジン-2-イル)キヌクリジニウムクロライドの白
色結晶 5.73 g (収率 91.0%) を得た。なお、生
成物の構造確認は、調製例 1 と同様の分析により行った。
分析結果を次に示す。

〔分析結果〕

- ① $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) σ : 1.22 (t, 6
H, b), 2.18 (m, 6 H, d), 2.32 (m,
1 H, e), 4.04 (t, 6 H, c), 4.08 (q,
4 H, a)
- ② IR (KBr , cm^{-1}): 1593, 1466,

1 3 7 4 , 1 0 9 5

③ E S I - M S : m/z 279.3 [(M - C
1)⁺]

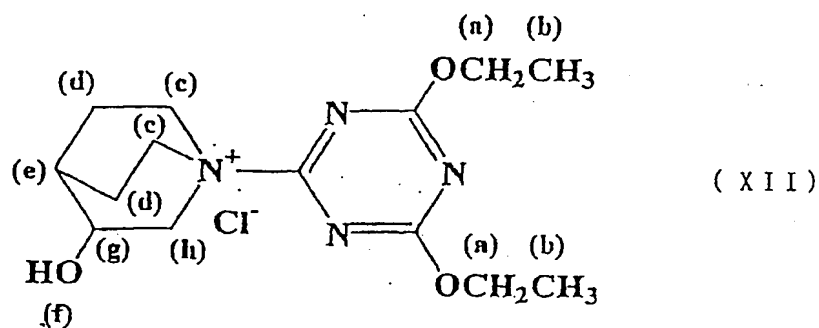
④ 元素分析 C₁₄H₂₃ClN₄O₂:

計算値 C, 53.41; H, 7.36; N, 17.80

実測値 C, 53.32; H, 7.25; N, 17.73

調製例 5 :

2-クロロ-4,6-ジエトキシ-1,3,5-トリ
アジン 4.07 g (0.02 mol) と 3-キヌクリジ
ノール 2.54 g (0.02 mol) を用い、調製例 1
と同様の操作を行ったところ、本発明の四級アンモニウ
ム塩である下記式 (XII)



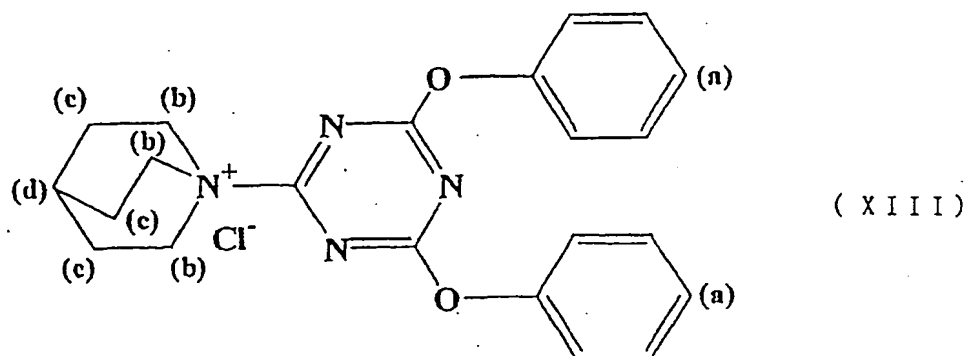
で示される 1-(4,6-ジエトキシ-1,3,5-トリ
アジン-2-イル)-3-ヒドロキシキヌクリジニウ
ムクロライドの白色結晶 6.51 g (収率 98.4%)
を得た。なお、生成物の構造確認は、調製例 1 と同様の
分析により行った。分析結果を次に示す。

〔分析結果〕

- ① $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) σ : 1.23, (t, 6H, b), 2.06 (m, 2H, d), 2.22 (m, 1H, d), 2.35 (m, 1H, e), 2.47 (m, 1H, d), 3.77 (m, 1H, h), 3.89 - 4.04 (m, 4H, c, h), 4.08 (q, 4H, b), 4.21 (m, 1H, c), 4.37 (m, 1H, g), 4.78 (s, 1H, f)
- ② IR (KBr , cm^{-1}) : 3406, 1616, 1479, 1376, 1110
- ③ ESI-MS : m/z 295.3 [(M-C1) $^+$]
- ④ 元素分析 $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3$:
- 計算値 C, 50.83; H, 7.01; N, 16.94
- 実測値 C, 50.75; H, 6.90; N, 16.79

調製例 6 :

2-クロロ-4,6-ジフェノキシ-1,3,5-トリアジン 6.00g (0.02mol) とキヌクリジン 2.22g (0.02mol) を用い、調製例 1 と同様の操作を行ったところ、本発明の四級アンモニウム塩である下記式 (XIII)



で示される 1 - (4 , 6 - ジフェノキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) キヌクリジニウムクロライドの白色結晶 7 . 4 2 g (収率 9 0 . 3 %) を得た。なお、生成物の構造確認は、調製例 1 と同様の分析により行った。分析結果を次に示す。

〔分析結果〕

① $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) σ : 2 . 1 7 (m , 6 H , c) , 2 . 3 3 (m , 1 H , d) , 4 . 0 3 (t , 6 H , b) , 7 . 1 0 - 7 . 3 6 (m , 1 0 H , a)

② IR (KBr , cm^{-1}) : 1 5 9 3 , 1 4 6 3 , 1 3 7 4 , 1 0 9 8

③ ESI-MS : m/z 3 7 5 . 4 [(M - C 1) $^+$]

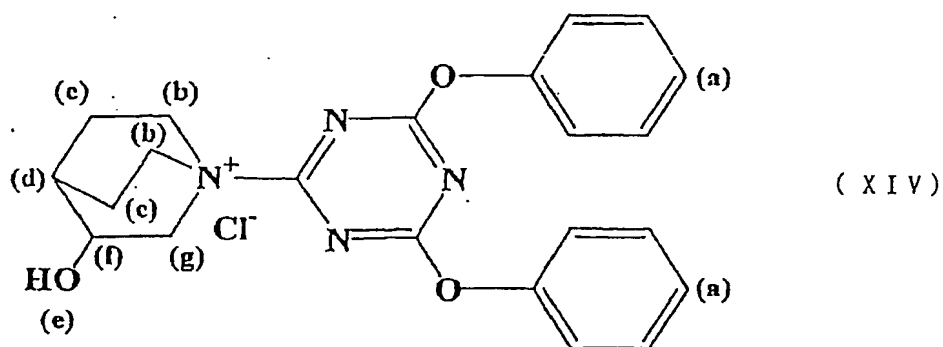
④ 元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2$:

計算値 C, 64.31; H, 5.64; N, 13.64

実測値 C, 64.18; H, 5.51; N, 13.55

調製例 7 :

2-クロロ-4,6-ジフェノキシ-1,3,5-トリアジン 6.00 g (0.02 mol) と 3-キヌクリジノール 2.54 g (0.02 mol) を用い、調製例 1 と同様の操作を行ったところ、本発明の四級アンモニウム塩である下記式 (XIV)



で示される 1-(4,6-ジフェノキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシキヌクリジニウムクロライドの白色結晶 8.38 g (収率 98.1%) を得た。なお、生成物の構造確認は、実施例 1 と同様の分析により行った。分析結果を次に示す。

[分析結果]

① $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) σ : 2.05 (m, 2 H, c), 2.23 (m, 1 H, c), 2.34 (m, 1 H, d), 2.47 (m, 1 H, c), 3.77 (m, 1 H, g), 3.91-4.06 (m, 4 H, b, g), 4.21 (m, 1 H, b), 4.35 (m, 1 H, f), 4.77 (s, 1 H, e), 7.10-7.35, (m, 10 H, a)

② IR (KBr, cm^{-1}) : 3404, 1614, 1478, 1376, 1110

③ ESI-MS : m/z 391.4 [(M-C1)⁺]

④ 元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3$:

計算値 C, 61.90; H, 5.43; N, 13.12

実測値 C, 61.83; H, 5.31; N, 13.02

< 実施例 150 >

30 ml の茄子型フラスコにカルボン酸化合物としての3-フェニルプロピオン酸 0.30 g (2 mmol)、アミン化合物としてのフェネチルアミン 0.27 g (2.2 mmol)、及び溶媒としてのテトラヒドロフラン 5 ml を加えて室温下、10分攪拌した後、縮合剤として製造例2で製造した1-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシキヌクリジニウムクロライド 0.67 g (2.2 mmol) を加え、室温下3時間反応させた。

反応終了後、テトラヒドロフランを留去し、ジエチルエーテル 50 ml を加え、20 ml の飽和炭酸ナトリウム水溶液、20 ml の1N塩酸、20 ml の水で洗浄した。得られた有機相を硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、ジエチルエーテルを留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製したところ、N-フェネチル-3-フェニルプロピオンアミドを 0.48 g

(収率 95%) 得た。

< 実施例 151 ~ 174 >

表 11 に示したカルボン酸化合物とアミン化合物及び溶媒を用いた以外は実施例 150 と同様の操作を行いアミド化合物を得た。その結果を表 11 に示した。

表 1 1

実施例	カルボン酸化合物 の種類	アミン化合物の種類	生成物	溶媒の種類	反応時間 (時間)	収率 (%)
151	3-フェニルプロピオン酸	フェニルメチル	N-フェニル-3-フェニルプロピオン酸	メタノール	4	82
152	3-フェニルプロピオン酸	フェニルメチル	N-フェニル-3-フェニルプロピオン酸	アセトニトリル	4	88
153	3-フェニルプロピオン酸	フェニルメチル	N-フェニル-3-フェニルプロピオン酸	酢酸エチル	4	90
154	3-フェニルプロピオン酸	フェニルメチル	N-フェニル-3-フェニルプロピオン酸	塩化メチレン	4	92
155	3-フェニルプロピオン酸	フェニルメチル	N-フェニル-3-フェニルプロピオン酸	テトラヒドロフラン/水=9/1	4	81
156	3-フェニルプロピオン酸	フェニルメチル	N-フェニル-3-フェニルプロピオン酸	イソプロパノール	4	82
157	ヘキサノ酸	フェニルメチル	N-フェニル-3-ヘキサノ酸	テトラヒドロフラン	6	88
158	ヘキサノ酸	フェニルメチル	N-フェニル-3-ヘキサノ酸	メタノール	6	93
159	3-フェニル-2-プロパノール	フェニルメチル	N-フェニル-3-フェニル-2-プロパノール	テトラヒドロフラン	4	82
160	3-フェニル-2-プロパノール	フェニルメチル	N-フェニル-3-フェニル-2-プロパノール	メタノール	4	94
161	プロピオン酸	フェニルメチル	N-フェニル-3-プロピオン酸	テトラヒドロフラン	3	84
162	ヒバール酸	フェニルメチル	N-フェニル-3-ヒバール酸	テトラヒドロフラン	3	83
163	ヒバール酸	フェニルメチル	N-フェニル-3-ヒバール酸	メタノール	3	88
164	p-メチル安息香酸	フェニルメチル	N-フェニル-p-メチル安息香酸	テトラヒドロフラン	4	86
165	p-メチル安息香酸	p-メチル安息香酸	N-フェニル-p-メチル安息香酸	テトラヒドロフラン	3	80
166	p-メチル安息香酸	p-メチル安息香酸	N-フェニル-p-メチル安息香酸	メタノール	3	95
167	p-メチル安息香酸	p-メチル安息香酸	N-フェニル-p-メチル安息香酸	テトラヒドロフラン	4	83
168	p-メチル安息香酸	p-メチル安息香酸	N-フェニル-p-メチル安息香酸	メタノール	4	85
169	p-メチル安息香酸	p-メチル安息香酸	N-フェニル-p-メチル安息香酸	テトラヒドロフラン	3	92
170	安息香酸	安息香酸	N-フェニル安息香酸	テトラヒドロフラン	4	86
171	安息香酸	安息香酸	N-フェニル安息香酸	メタノール	4	82
172	p-ニトロ安息香酸	p-ニトロ安息香酸	N-フェニル-p-ニトロ安息香酸	テトラヒドロフラン	3	84
173	p-ニトロ安息香酸	p-ニトロ安息香酸	N-フェニル-p-ニトロ安息香酸	メタノール	3	85
174	p-ヒドロキシ安息香酸	p-ヒドロキシ安息香酸	N-フェニル-p-ヒドロキシ安息香酸	メタノール	6	87

< 実施例 1 7 5 ~ 1 8 6 >

縮合剤及び溶媒として、それぞれ表 1 2 に示す四級アンモニウム塩（製造例 1 及び製造例 3 ~ 7 で製造したもの）及び溶媒を用いた以外は実施例 1 5 0 と同様の操作を行いアミド化合物を得た。その結果を表 1 2 に示した。

表 1 2

実施例	縮合剤の種類	溶媒の種類	反応時間 (時間)	収率 (%)
175	1-(4,6-ジメチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)キヌクリジンニウムクロライド	テトラヒド・オラン	4	85
176	1-(4,6-ジメチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)キヌクリジンニウムクロライド	メタノール	4	83
177	1-(4,6-ジメチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-オキソキヌクリジンニウムクロライド	テトラヒド・オラン	6	87
178	1-(4,6-ジメチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-オキソキヌクリジンニウムクロライド	メタノール	6	82
179	1-(4,6-ジメチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)キヌクリジンニウムクロライド	テトラヒド・オラン	6	84
180	1-(4,6-ジメチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)キヌクリジンニウムクロライド	塩化メチレン	6	95
181	1-(4,6-ジメチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒド・オキソキヌクリジンニウムクロライド	テトラヒド・オラン	6	84
182	1-(4,6-ジメチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒド・オキソキヌクリジンニウムクロライド	塩化メチレン	6	91
183	1-(4,6-ジメチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)キヌクリジンニウムクロライド	テトラヒド・オラン	6	85
184	1-(4,6-ジメチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)キヌクリジンニウムクロライド	塩化メチレン	6	92
185	1-(4,6-ジメチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒド・オキソキヌクリジンニウムクロライド	テトラヒド・オラン	6	88
186	1-(4,6-ジメチル-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒド・オキソキヌクリジンニウムクロライド	塩化メチレン	6	93

< 実施例 187 >

50 ml の茄子型フラスコにカルボン酸化合物としての (Z) - 2 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシイミノ酢酸 0.30 g (1 mmol)、アミン化合物としての 7 - アミノ - 3 - アセトキシメチル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル 0.33 g (1 mmol)、及び溶媒としての塩化メチレン 10 ml を加え、室温下、10 分攪拌した。この溶液に、縮合剤として製造例 2 で製造したのと同じ 1 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシキヌクリジニウムクロライド 0.33 g (1.1 mmol) を添加し、室温下、3 時間反応させた。

反応終了後、実施例 150 と同様の後処理操作を行ったところ、7 - [(Z) - 2 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド] - 3 - アセトキシメチル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルを 0.57 g (収率 93%) 得た。

< 実施例 188 ~ 193 >

カルボン酸化合物として表 13 に示した 2 - アミノチアゾール酢酸誘導体及び溶媒を用いた以外は実施例 187 と同様の操作を行いアミド化合物を得た。その結果を表 13 に示した。

表 13

実施例	2-アミノチアゾールの酢酸誘体の種類	生成物	溶媒の種類	反応時間 (時間)	収率 (%)
188	(Z)-2-(2-tert-ブトキシイミノ)酢酸 -4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸	7-[(Z)-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ]アセトキシメチル-3-セフェム-3-セフェム-4-カルボキシ酸 tert-ブチル	テトラハイドロフラン	4	86
189	(Z)-2-(2-tert-ブトキシイミノ)酢酸 -2-メトキシイミノ酢酸	7-[(Z)-2-(2-tert-ブトキシアミノ)カルボニルアセトキシメチル-3-セフェム-4-カルボキシ酸 tert-ブチル	テトラハイドロフラン	4	91
190	(Z)-2-(2-tert-ブトキシイミノ)酢酸 -2-メトキシイミノ酢酸	7-[(Z)-2-(2-tert-ブトキシアミノ)カルボニルアセトキシメチル-3-セフェム-4-カルボキシ酸 tert-ブチル	塩化メチレン	3	84
191	(Z)-2-(2-tert-ブトキシイミノ)酢酸 アトキシカルボニル-1-エトキシイミノ酢酸	7-[(Z)-2-(2-tert-ブトキシアミノ)カルボニルアセトキシメチル-3-セフェム-4-カルボキシ酸 tert-ブチル	塩化メチレン	4	93
192	(Z)-2-(2-tert-ブトキシイミノ)酢酸 アトキシカルボニル-1-エトキシイミノ酢酸	7-[(Z)-2-(2-tert-ブトキシアミノ)カルボニルアセトキシメチル-3-セフェム-4-カルボキシ酸 tert-ブチル	テトラハイドロフラン	5	95
193	(Z)-2-(2-tert-ブトキシイミノ)酢酸 -2-メトキシイミノ酢酸	7-[(Z)-2-(2-tert-ブトキシアミノ)カルボニルアセトキシメチル-3-セフェム-4-カルボキシ酸 tert-ブチル	塩化メチレン	5	82

< 実施例 194 ~ 203 >

カルボン酸化合物として、2-アミノチアゾール酢酸誘導体である (Z) - 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2-メトキシイミノ酢酸を用い、アミン化合物として表 14 に示した 7-アミノセファロスポラン酸誘導体を用いた以外は、実施例 187 と同様の操作を行いアミド化合物を得た。その結果を、表 14 に示した。

表 1 4

実施例	7-アミノセファロスポラン酸誘導体の種類	生成物	収率 (%)
194	7-アミノ-3-エプタ-4-カルボキシル酸 tert-ブチル	7-[(Z)-2-(2-アミノプロパノイル)-4-イソ-2-メチルイミダゾリル] -3-エプタ-4-カルボキシル酸 tert-ブチル	84
195	7-アミノ-3-クマ-3-エプタ-4-カルボキシル酸 tert-ブチル	7-[(Z)-2-(2-アミノプロパノイル)-4-イソ-2-メチルイミダゾリル] -3-クマ-3-エプタ-4-カルボキシル酸 tert-ブチル	85
196	7-アミノ-3-エポト-3-エプタ-4-カルボキシル酸 tert-ブチル	7-[(Z)-2-(2-アミノプロパノイル)-4-イソ-2-メチルイミダゾリル] -3-エポト-3-エプタ-4-カルボキシル酸 tert-ブチル	87
197	7-アミノ-3-(2-フランカルボキシル)-3-エプタ-4-カルボキシル酸 tert-ブチル	7-[(Z)-2-(2-アミノプロパノイル)-4-イソ-2-メチルイミダゾリル] -3-(2-フランカルボキシル)-3-エプタ-4-カルボキシル酸 tert-ブチル	80
198	7-アミノ-3-[(1,2,3-チアゾリル)-5-イソ]チオチン -3-エプタ-4-カルボキシル酸 tert-ブチル	7-[(Z)-2-(2-アミノプロパノイル)-4-イソ-2-メチルイミダゾリル] -3-[(1,2,3-チアゾリル)-5-イソ]チオチン	82
199	7-アミノ-3-[(1-チオチン)-5-イソ]チオチン -3-エプタ-4-カルボキシル酸 tert-ブチル	7-[(Z)-2-(2-アミノプロパノイル)-4-イソ-2-メチルイミダゾリル] -3-[(1-チオチン)-5-イソ]チオチン	80
200	7-アミノ-3-[(Z)-2-(1,2,3-チアゾリル)-4-イソ]エチン -3-エプタ-4-カルボキシル酸 tert-ブチル	7-[(Z)-2-(2-アミノプロパノイル)-4-イソ-2-メチルイミダゾリル] -3-[(Z)-2-(1,2,3-チアゾリル)-4-イソ]エチン	81
201	7-アミノ-3-[(5-チオチン)-4-イソ]チン -3-エプタ-4-カルボキシル酸 tert-ブチル	7-[(Z)-2-(2-アミノプロパノイル)-4-イソ-2-メチルイミダゾリル] -3-[(5-チオチン)-4-イソ]チン	83
202	7-アミノ-3-[(Z)-2-(4-チオチン)-5-イソ]エチン -3-エプタ-4-カルボキシル酸 tert-ブチル	7-[(Z)-2-(2-アミノプロパノイル)-4-イソ-2-メチルイミダゾリル] -3-[(Z)-2-(4-チオチン)-5-イソ]エチン	80
203	7-アミノ-3-[(1H-1,2,3-トリazol-4-イソ)チオチン] -3-エプタ-4-カルボキシル酸 tert-ブチル	7-[(Z)-2-(2-アミノプロパノイル)-4-イソ-2-メチルイミダゾリル] -3-[(1H-1,2,3-トリazol-4-イソ)チオチン]	84

< 実施例 204 >

100 ml の茄子型フラスコにカルボン酸化合物としての N - t e r t - ブトキシカルボニル - L - フェニルアラニン 0.54 g (2 mmol)、アミン化合物としての フェネチルアミン 0.24 (2 mmol)、及び溶媒としての テトラヒドロフラン 10 ml を加え、室温下、10 分攪拌した後、この溶液に、縮合剤として製造例 2 で製造したのと同じ 1 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシキヌクリジニウムクロライド 0.61 g (2 mmol) を加え、室温下 3 時間反応させた。

反応終了後、30 ml の水を加え、30 ml の塩化メチレンで 3 回抽出操作を行った。分液した塩化メチレン溶液を集め、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濃縮を行い、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製したところ、N' - (N - t e r t - ブトキシカルボニル - L - フェニルアラニル) フェネチルアミンを 0.66 g (収率 90%) 得た。

< 実施例 205 >

縮合剤として製造例 1 で製造したのと同じ 1 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) キヌクリジニウムクロライドを用いた以外は実施例 204 と同様の操作を行った。その結果、N' - (N - t e r t - ブトキシカルボニル - L - フェニルアラニル) フェネチルアミンを 0.65 g (収率 88%) 得た。

< 実施例 206 >

縮合剤として製造例3で製造したのと同じ1-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-3-オキソキヌクリジニウムクロライドを用いた以外は実施例204と同様の操作を行った。その結果、N'-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン) フェネチルアミンを0.63g (収率85%) 得た。

< 実施例 207 >

100mlの茄子型フラスコに、カルボン酸化合物としてのN-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン1.33g (5mmol)、アミン化合物としてのL-フェニルアラニンメチルエステル0.90g (5mmol)、及び溶媒としての塩化メチレン20mlを加え、室温下10分攪拌した。次に、縮合剤として製造例2で製造したのと同じ1-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシキヌクリジニウムクロライド1.51g (5mmol)をゆっくり添加し、4時間反応させた。

反応終了後、塩化メチレン30mlを加え、30mlの水で洗浄し、分液、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮、シリカゲルクロマトグラフィーで分離精製を行ったところ、N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン-L-フェニルアラニンメチルエステルを1.95g (収率91%) 取得した。

< 実施例 208 >

縮合剤として製造例 1 で製造したのと同じ 1 - (4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) キヌクリジニウムクロライドを用いた以外は実施例 207 と同様の操作を行った。その結果、N - t e r t - ブトキシカルボニル - L - フェニルアラニル - L - フェニルアラニンメチルエステルを 1 . 88 g (収率 88 %) 取得した。

< 実施例 209 ~ 221 >

カルボン酸化合物として表 15 に示したアミノ基が保護されたアミノ酸を用い、アミン化合物として表 15 に示したカルボキシル基が保護されたアミノ酸を用いた以外は実施例 207 と同様の操作を行った。その結果を表 15 に示した。

表 15

実施例	カルボン酸化合物の種類	アミン化合物の種類	生成物	収率 (%)
209	N-ヘ'ソジ'トキシカルボ'ニル-L-フェニルアミン	L-フェニルアミンチンチンチン	N-ヘ'ソジ'トキシカルボ'ニル-L-フェニルアミン -L-フェニルアミンチンチンチン	94
210	N-7セチル-L-フェニルアミン	L-フェニルアミンチンチンチン	N-7セチル-L-フェニルアミンチンチンチン	90
211	N-tert-ブ'トキシカルボ'ニル-D-フェニルアミン	L-フェニルアミンチンチンチン	N-tert-ブ'トキシカルボ'ニル-D-フェニルアミン -L-フェニルアミンチンチンチン	93
212	N-tert-ブ'トキシカルボ'ニル-L-フェニルアミン	L-フェニルアミンチンヘ'ソジ'チンチン	N-tert-ブ'トキシカルボ'ニル-L-フェニルアミン -L-フェニルアミンチンヘ'ソジ'チンチン	94
213	N-メトキシカルボ'ニル-L-フェニルアミン	L-フェニルアミンチンチンチン	N-メトキシカルボ'ニル-L-フェニルアミン -L-フェニルアミンチンチンチン	90
214	N-tert-ブ'トキシカルボ'ニル-L-フェニルアミン	L-フェニルアミンチンチンチン	N-tert-ブ'トキシカルボ'ニル-L-フェニルアミン -L-フェニルアミンチンチンチン	88
215	N-tert-ブ'トキシカルボ'ニル'リソ	ク'リソチンチンチン	N-tert-ブ'トキシカルボ'ニル'リソ -L-フェニルアミンチンチンチン	94
216	N-tert-ブ'トキシカルボ'ニル-L-フェニルアミン	L-フェニルアミンチンチンチン	N-tert-ブ'トキシカルボ'ニル-L-フェニルアミン -L-フェニルアミンチンチンチン	90
217	N-tert-ブ'トキシカルボ'ニル-L-フェニルアミン	L-フェニルアミンチンチンチン	N-tert-ブ'トキシカルボ'ニル-L-フェニルアミン -L-フェニルアミンチンチンチン	89
218	N-tert-ブ'トキシカルボ'ニル-L-フェニルアミン	L-フェニル tert-ブ'チンチン	N-tert-ブ'トキシカルボ'ニル-L-フェニルアミン -L-フェニル tert-ブ'チンチン	92
219	N-tert-ブ'トキシカルボ'ニル-L-フェニルアミン	α-フェニルアミンチンチン	N-tert-ブ'トキシカルボ'ニル-L-フェニルアミン -α-フェニルアミンチンチン	88
220	N-tert-ブ'トキシカルボ'ニル-α-フェニルアミン	L-フェニルアミンチンチン	N-tert-ブ'トキシカルボ'ニル-α-フェニルアミン -L-フェニルアミンチンチン	85
221	N-tert-ブ'トキシカルボ'ニル-L-フェニルアミン	L-フェニルアミンチンチンチン	N-tert-ブ'トキシカルボ'ニル-L-フェニルアミン -L-フェニルアミンチンチンチン	92

< 実施例 2 2 2 >

3 0 m l の茄子型フラスコにカルボン酸化合物としての 3-フェニルプロピオン酸 0. 3 0 g (2 m m o l) 、三級アミン化合物としての N-メチルモルホリン 0. 2 2 g (2. 2 m m o l) 、及びアルコール化合物としてのメタノール 5 m l を加えて室温下、1 0 分攪拌した後、縮合剤として製造例 2 で製造したのと同じ 1-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジニ-2-イル)-3-ヒドロキシキヌクリジニウムクロライド 0. 6 1 g (2. 2 m m o l) を加え、室温下 4 時間反応させた。

反応終了後、メタノールを留去し、ジエチルエーテル 5 0 m l を加え、2 0 m l の飽和炭酸ナトリウム水溶液、2 0 m l の 1 N 塩酸、2 0 m l の水で洗浄した。得られた有機相を硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、ジエチルエーテルを留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製したところ、3-フェニルプロピオン酸メチルが 0. 2 9 g (収率 8 8 %) 得られた。

< 実施例 2 2 3 ~ 2 3 7 >

表 1 6 に示したカルボン酸化合物、アルコール化合物、及び縮合剤を用い、N-メチルモルホリンの使用量を表 1 6 に示した量とする以外は実施例 2 2 2 と同様の操作を行い、エステル化合物を得た。その結果を表 1 6 に示した。

表 16

実施例	カルボン酸化合物 の種類	アルコール化合物の 種類	生成物	縮合剤 (eq)	N-アミノ酸 リソ(eq)	反応時間 (時間)	収率 (%)
223	3-フェニルプロピオン酸	メタノール	3-フェニルプロピオン酸	1.2	0.1	5	86
224	3-フェニルプロピオン酸	メタノール	3-フェニルプロピオン酸	2.0	1.2	2	95
225	3-フェニルプロピオン酸	エタノール	3-フェニルプロピオン酸	1.2	0.1	4	64
226	3-フェニルプロピオン酸	エタノール	3-フェニルプロピオン酸	2.0	1.2	2	95
227	3-フェニルプロピオン酸	1-プロパノール	3-フェニルプロピオン酸	2.0	1.2	2	96
228	3-フェニルプロピオン酸	2-プロパノール	3-フェニルプロピオン酸	2.0	1.2	8	87
229	ヘキサノ酸	メタノール	ヘキサノ酸	1.1	1.1	4	89
230	ヘキサノ酸	エタノール	ヘキサノ酸	1.1	1.1	4	92
231	3-フェニル-2-プロパノ酸	メタノール	3-フェニル-2-プロパノ酸	2.0	1.2	2	99
232	3-フェニル-2-プロパノ酸	エタノール	3-フェニル-2-プロパノ酸	2.0	1.2	2	98
233	p-トリチロ安息香酸	メタノール	p-トリチロ安息香酸	1.2	1.2	3	94
234	テレフタル酸	メタノール	テレフタル酸	2.4	2.2	4	86
235	イソフタル酸	メタノール	イソフタル酸	2.4	2.2	3	80
236	p-トリチロ安息香酸	メタノール	p-トリチロ安息香酸	1.2	1.2	3	95
237	p-トリチロ安息香酸	エタノール	p-トリチロ安息香酸	1.2	1.2	3	93

< 実施例 2 3 8 ~ 2 4 3 >

表 1 7 に示した縮合剤を用いた以外は実施例 2 2 2 と同様の操作を行いエステル化合物を得た。その結果を表 1 7 に示した。

表 17

実施例	縮合剤の種類	反応時間 (時間)	収率 (%)
238	1-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)キヌクリン-ニカムクロライド	4	91
239	1-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-オキソキヌクリン-ニカムクロライド	4	88
240	1-(4,6-ジエトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)キヌクリン-ニカムクロライド	4	90
241	1-(4,6-ジエトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒト-オキソキヌクリン-ニカムクロライド	4	88
242	1-(4,6-ジ7 _H -キヌ-1,3,5-トリアジン-2-イル)キヌクリン-ニカムクロライド	4	85
243	1-(4,6-ジ7 _H -キヌ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒト-オキソキヌクリン-ニカムクロライド	4	83

< 実施例 2 4 4 >

1 0 0 m l の茄子型フラスコにカルボン酸化合物としての N - t e r t - ブトキシカルボニル - L - フェニルアラニン 0 . 5 4 g (2 m m o l) 、三級アミン化合物としての N - メチルモルホリン 0 . 2 4 g (2 . 4 m m o l) 、及びアルコール化合物としてのメタノール 1 0 m l を加え、室温下、1 0 分攪拌した後、この溶液に、縮合剤として製造例 2 で製造したのと同じ 1 - (4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシキヌクリジニウムクロライド 0 . 6 1 g (2 m m o l) を加え、室温下 3 時間反応させた。

反応終了後、3 0 m l の水を加え、3 0 m l の塩化メチレンで 3 回抽出操作を行った。分液した塩化メチレン溶液を集め、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濃縮を行い、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製したところ、N - t e r t - ブトキシカルボニル - L - フェニルアラニンメチルエステルを 0 . 5 3 g (収率 9 4 %) 得た。

< 実施例 2 4 5 >

縮合剤として製造例 1 で製造したのと同じ 1 - (4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) キヌクリジニウムクロライドを用いた以外は実施例 2 4 4 と同様の操作を行った。その結果、N - t e r t - ブトキシカルボニル - L - フェニルアラニンメチルエステルを 0 . 5 2 g (収率 9 3 %) 得た。

< 実施例 2 4 6 >

縮合剤として製造例 3 で製造したのと同じ 1 - (4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) - 3 - オキソキヌクリジニウムクロライドを用いた以外は実施例 2 4 4 と同様の操作を行った。その結果、N - t e r t - ブトキシカルボニル - L - フェニルアラニンメチルエステルを 0 . 4 9 g (収率 8 8 %) 得た。

< 実施例 2 4 7 ~ 2 5 9 >

カルボン酸化合物として表 1 8 に示した保護されたアミノ酸を用いた以外は実施例 2 4 4 と同様の操作を行いエステル化合物を得た。その結果を表 1 8 に示した。

< 実施例 260 >

30 ml の茄子型フラスコにカルボン酸化合物としての 3-フェニルプロピオン酸 0.30 g (2 mmol)、三級アミン化合物としての N-メチルモルホリン 0.61 g (6 mmol)、及びアルコール化合物としてのベンジルアルコール 0.24 g (2.2 mmol)、テトラヒドロフラン 5 ml を加えて室温下、10 分攪拌した後、縮合剤として製造例 2 で製造したのと同じ 1-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-ヒドロキシキノクリジニウムクロライド 1.82 g (6 mmol) を加え、室温下 22 時間反応させた。

反応終了後、テトラヒドロフランを留去し、ジエチルエーテル 50 ml を加え、20 ml の飽和炭酸ナトリウム水溶液、20 ml の 1 N 塩酸、20 ml の水で洗浄した。得られた有機相を、硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、ジエチルエーテルを留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製したところ、3-フェニルプロピオン酸ベンジルが 0.43 g (収率 90%) 得られた。

< 実施例 261 >

100 ml の茄子型フラスコに N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン 2.65 g (0.01 mol)、2-フェニルエチルアミン 1.21 g (0.01 mol) 及び酢酸エチル 45 ml (水分量 3

00 ppm) を入れ、10 分間攪拌した後、4- (4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド 2.77 g (0.01 mol) を加え、室温下 3 時間反応させた。反応終了後、反応液を水 30 ml、1 N の塩酸 30 ml、1 N の水酸化ナトリウム水溶液 30 ml で洗浄した後、酢酸エチルを減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製を行ったところ、N'- (N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニル)-2-フェニルエチルアミン 3.30 g (収率 90%) 得た。

次に上記反応で回収した酢酸エチルと水の混合溶液から酢酸エチルのみを分離して、新しい酢酸エチルを加えて 45 ml (水分量 29100 ppm) にし、上記と同様の反応を行ったところ N'- (N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニル)-2-フェニルエチルアミンを 3.26 g (収率 88%) 得た。

さらに同様の操作を行い酢酸エチル 45 ml (水分量 29000 ppm) を調整し、同様の反応を行ったところ、N'- (N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニル)-2-フェニルエチルアミンの取得収量は、3.26 g (収率 88%) となり全く変化がなかった。

< 実施例 262 >

100 ml の茄子型フラスコに N-tert-ブトキ

シカルボニル-L-フェニルアラニン 2.65 g (0.01 mol)、2-フェニルエチルアミン 1.21 g (0.01 mol) 及びテトラヒドロフラン 45 ml (水分量 50 ppm) を入れ、10分間攪拌した後、4-(4,6-ジメトキシー-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド 2.77 g (0.01 mol) を加え、室温下 3 時間反応させた。反応終了後、テトラヒドロフランを減圧留去し、残渣に酢酸エチル 45 ml を加え、反応液を水 30 ml、1 N の塩酸 30 ml、1 N の水酸化ナトリウム水溶液 30 ml で洗浄した後、酢酸エチルを減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製を行ったところ、N'-(N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニル)-2-フェニルエチルアミン 3.35 g (収率 91%) 得た。

次に上記反応で回収したテトラヒドロフランに新しいテトラヒドロフランを加えて 45 ml (水分量 4000 ppm) にし、上記と同様の反応を行ったところ N'-(N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニル)-2-フェニルエチルアミンを 3.30 g (収率 90%) 得た。

さらに同様の操作を行い酢酸エチル 45 ml (水分量 7100 ppm) を調整し、同様の反応を行ったところ、N'-(N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニル)-2-フェニルエチルアミンの取得収量は、

3. 32 g (収率 90%) となった。

< 実施例 263 >

100 ml の茄子型フラスコに N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニン 2.65 g (0.01 mol)、N-メチルモルホリン 1.01 g (0.01 mol)、メタノール 45 ml (水分量 100 ppm) を入れ、10 分間攪拌した後、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド 2.77 g (0.01 mol) を加え、室温下 4 時間反応させた。反応終了後、メタノールを留去し、残渣にジエチルエーテル 50 ml を加え、水 30 ml、1 N の塩酸 30 ml、1 N の水酸化ナトリウム水溶液 30 ml で洗浄した。その後、ジエチルエーテルを減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製を行ったところ、N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニンメチルエステル 2.60 g (収率 93%) 得た。

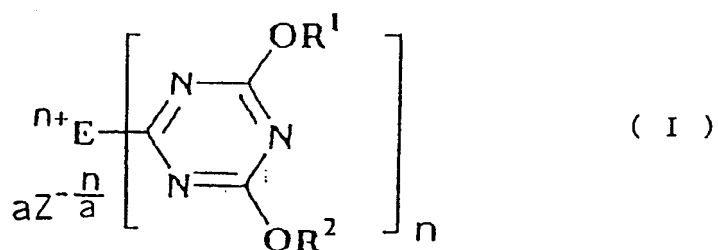
次に上記反応で回収したメタノールに、新しい酢酸エチルを加えて 45 ml (水分量 29100 ppm) にし、上記と同様の反応を行ったところ N'-(N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェニルアラニル)-2-フェニルエチルアミンを 2.59 g (収率 93%) 得た。

さらに同様の操作を行い酢酸エチル 45 ml (水分量 3900 ppm) を調整し、同様の反応を行ったところ、N'-(N-tert-ブトキシカルボニル-L-フェ

ニルアラニル) - 2 - フェネチルアミンの取得収量は、
2.61 g (収率 93%) となった。

請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で示される四級アンモニウム塩、カルボン酸化合物、及び求核性の官能基を有する化合物を混合して、カルボン酸化合物と求核性の官能基を有する化合物との縮合反応を行なうことを特徴とするカルボン酸誘導体の製造方法。



(式中、

E は、三級アミノ基を 1 又は 2 個有する 1 又は 2 価の有機基であり；

n は、E が三級アミノ基を 1 個有するときは 1 であり、

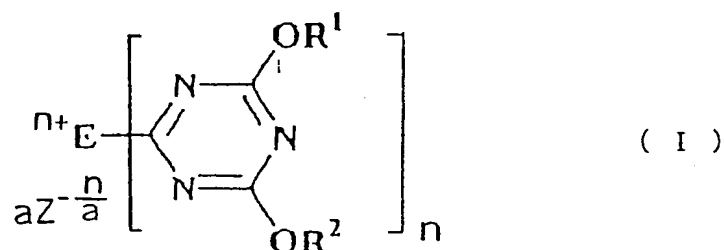
E が三級アミノ基を 2 個有するときは 2 であり；

R¹ 及び R² はそれぞれ独立に炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、又は炭素数 6 ～ 8 のアリール基を示し；

a は 1 又は 2 で n が 1 のときは 1 であり；

Z^{-(n/a)} は (n/a) 価のカウンターアニオンを示す。)

2. 下記一般式 (I) で示される四級アンモニウム塩であって、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリウム塩以外の四級アンモニウム塩からなる縮合剤とカルボン酸化合物とを接触させて得られる反応性誘導体と、求核性の官能基を有する化合物と接触させて、当該求核性の官能基を有する化合物と前記カルボン酸化合物との縮合物からなるカルボン酸誘導体を製造することを特徴とするカルボン酸誘導体の製造方法。



(式中、

E は、三級アミノ基を 1 又は 2 個有する 1 又は 2 価の有機基であり；

n は、E が三級アミノ基を 1 個有するときは 1 であり、E が三級アミノ基を 2 個有するときは 2 であり；

R¹ 及び R² はそれぞれ独立に炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、又は炭素数 6 ～ 8 のアリール基を示し；

a は 1 又は 2 で n が 1 のときは 1 であり；

Z^{-(n/a)} は (n/a) 価のカウンターアニオンを示

す。)

3. 縮合剤として使用する四級アンモニウム塩が4-(4,6-ジアロコキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-アルキルモルホリウム塩以外の四級アンモニウム塩である請求項2記載のカルボン酸誘導体の製造方法。

4. 水、プロトン性有機溶媒、又は水を含む有機溶媒中で縮合反応を行なうことを特徴とする請求項1乃至3の何れかに記載のカルボン酸誘導体の製造方法。

5. 水を含む有機溶媒を再使用することを特徴とする請求項4記載のカルボン酸誘導体の製造方法。

6. 求核性の官能基を有する化合物がアミン化合物であり、カルボン酸誘導体がアミド化合物である請求項1乃至5の何れかに記載のカルボン酸誘導体の製造方法。

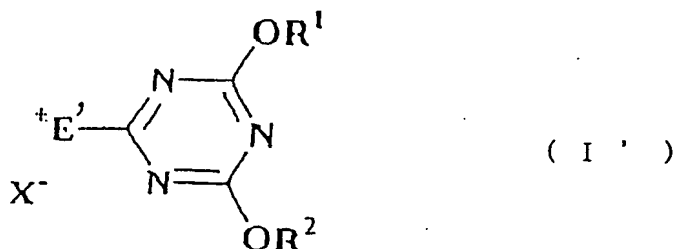
7. カルボン酸化合物として2-アミノチアゾール酢酸誘導体を用い、アミン化合物として7-アミノセファロスポラン酸誘導体を用いて、アミド化合物としてセフェム系化合物を製造する請求項6記載のカルボン酸誘導体の製造方法。

8. カルボン酸化合物としてアミノ基が保護されたアミノ酸誘導体を用い、アミン化合物としてカルボキシル基が保護されたアミノ酸誘導体を用いて、アミド化合物としてペプチド化合物を製造する請求項6記載のカルボン酸誘導体の製造方法。

9. 求核性の官能基を有する化合物がアルコール化合物であり、カルボン酸誘導体がエステル化合物である請求項1乃至5の何れかーに記載のカルボン酸誘導体の製造方法。

10. カルボン酸化合物としてアミノ基が保護されたアミノ酸化合物誘導体を用いる請求項9記載のカルボン酸誘導体の製造方法。

11. 前記一般式(I)で示される四級アンモニウム塩が、下記一般式(I')及び(II)で示される四級アンモニウム塩から選ばれる少なくとも1種の四級アンモニウム塩である請求項1乃至10の何れかーに記載のカルボン酸誘導体の製造方法。

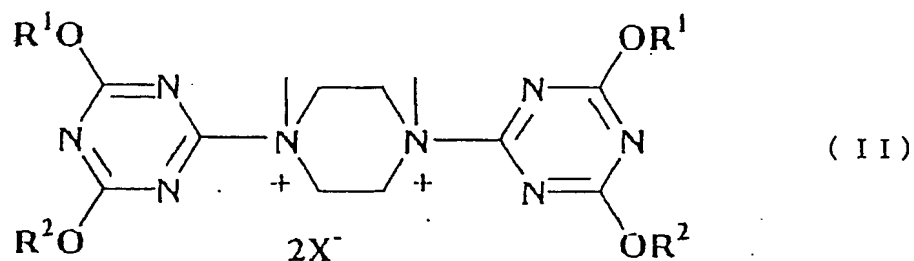


(式 中 、

R¹ 及び R² はそれぞれ独立に炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、
又は炭素数 6 ～ 8 のアリール基を示し；

E' は三級アミノ基を 1 個有する 1 価の有機基を示し；

X⁻ はクロルアニオン、過塩素酸アニオン、又は四弗化ホウ素アニオンを示す。)

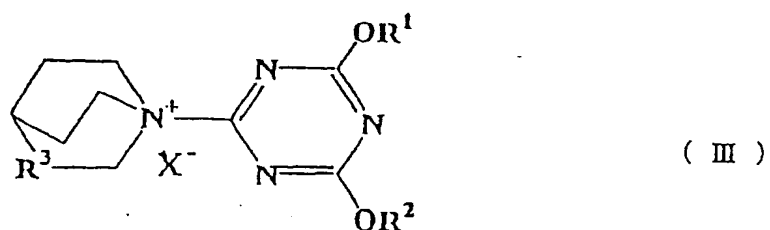


(式 中 、

R¹ 及び R² はそれぞれ独立に炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、
又は炭素数 6 ～ 8 のアリール基を示し；

X⁻ はクロルアニオン、過塩素酸アニオン、又は四弗化ホウ素アニオンを示す。)

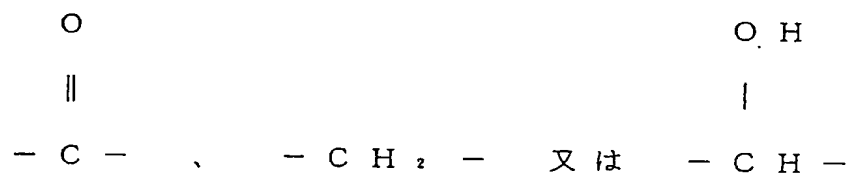
12. 前記一般式 (I) で示される四級アンモニウム塩が、下記一般式 (III) で示される四級アンモニウム塩である請求項 1 乃至 10 の何れかに記載のカルボン酸誘導体の製造方法。



(式中、

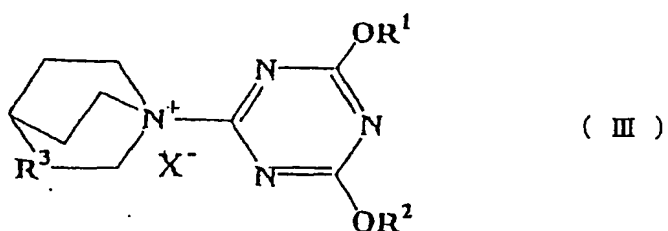
R¹ 及び R² は、それぞれ独立に、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基又は炭素数 6 ~ 8 のアリール基であり；

— R³ — で示される基は、下記



で示される何れかの基であり、X⁻はクロルアニオン、過塩素酸アニオン、又は四弗化ホウ素アニオンである。)

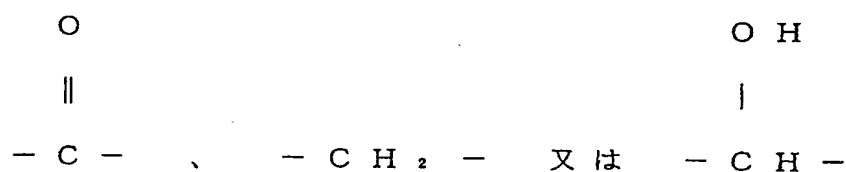
13. 下記一般式 (III) で示される四級アンモニウム塩。



(式中、

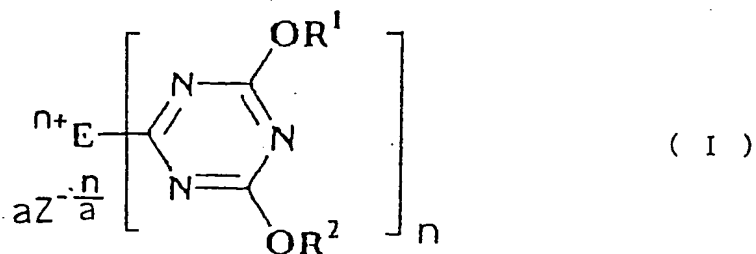
R¹ 及び R² は、それぞれ独立に、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 6 ～ 8 のアリール基であり；

— R³ — で示される基は、下記



で示される何れかの基であり、X⁻はクロルアニオン、過塩素酸アニオン、又は四弗化ホウ素アニオンである。)

14. 下記一般式 (I) で示される四級アンモニウム塩であって、4- (4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) -4-メチルモルホリウム塩以外の四級アンモニウム塩からなる縮合剤。



(式中、

E は、三級アミノ基を 1 又は 2 個有する 1 又は 2 価の有機基であり；

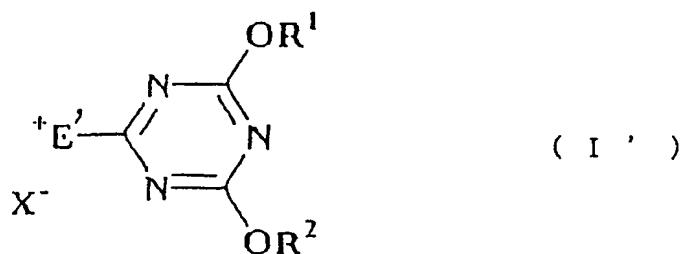
n は、E が三級アミノ基を 1 個有するときは 1 であり、E が三級アミノ基を 2 個有するときは 2 であり；

R¹ 及び R² はそれぞれ独立に炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、又は炭素数 6 ～ 8 のアリール基を示し；

a は 1 又は 2 で n が 1 のときは 1 であり；

Z^{-(n/a)} は (n / a) 価のカウンターアニオンを示す。)

15. 前記一般式 (I) で示される四級アンモニウム塩が、下記一般式 (I') 及び (II) で示される四級アンモニウム塩から選ばれる少なくとも 1 種の四級アンモニウム塩である請求項 14 に記載の縮合剤。

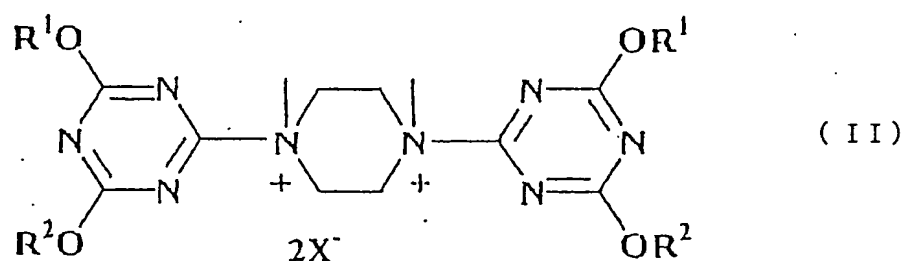


(式 中 、

R¹ 及び R² はそれぞれ独立に炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、
又は炭素数 6 ～ 8 のアリール基を示し；

E' は三級アミノ基を 1 個有する 1 価の有機基を示し；

X⁻ はクロルアニオン、過塩素酸アニオン、又は四弗化ホウ素アニオンを示す。)

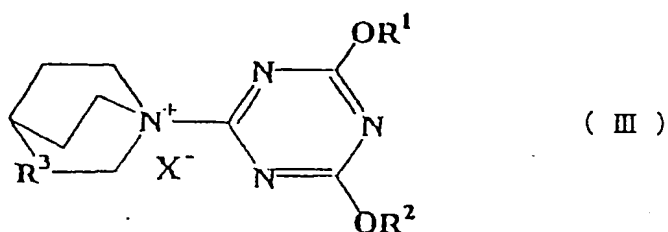


(式 中 、

R¹ 及び R² はそれぞれ独立に炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、
又は炭素数 6 ～ 8 のアリール基を示し；

X⁻ はクロルアニオン、過塩素酸アニオン、又は四弗化ホウ素アニオンを示す。)

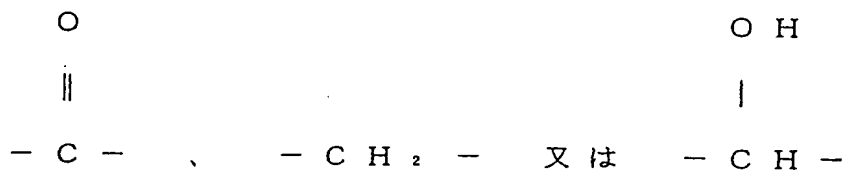
16. 前記一般式 (I) で示される四級アンモニウム塩が、下記一般式 (III) で示される四級アンモニウム塩である請求項 14 に記載の縮合剤。



(式中、

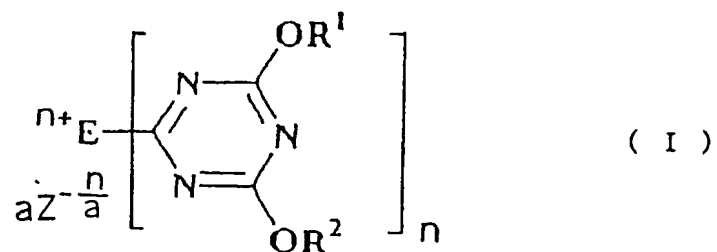
R¹ 及び R² は、それぞれ独立に、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基又は炭素数 6 ~ 8 のアリール基であり；

— R³ — で示される基は、下記



で示される何れかの基であり、X⁻はクロルアニオン、過塩素酸アニオン、又は四弗化ホウ素アニオンである。)

17. 下記一般式 (I) で示される四級アンモニウム塩であって、4- (4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリウム塩以外の四級アンモニウム塩の縮合剤としての使用。



(式中、

E は、三級アミノ基を 1 又は 2 個有する 1 又は 2 価の有機基であり；

n は、E が三級アミノ基を 1 個有するときは 1 であり、E が三級アミノ基を 2 個有するときは 2 であり；

R¹ 及び R² はそれぞれ独立に炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、又は炭素数 6 ～ 8 のアリール基を示し；

a は 1 又は 2 で n が 1 のときは 1 であり；

Z^{-(n/a)} は (n / a) 価のカウンターアニオンを示す。)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00834

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07B41/12, C07B43/06, C07C231/02, C07C233/11, C07C233/05, C07C233/65, C07C235/46, C07C235/54, C07C231/12, C07C233/47, C07C269/06, C07C271/22, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07B41/12, C07B43/06 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN) REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KAMINSKI, Z. J., et.al., "A Study on the Activation of Carboxylic Acids by Means of 2-Chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine and 2-Chloro-4,6-diphenoxy-1,3,5-triazine", J. Org. Chem., 1998, Vol.63, No.13, p.4248-4255	1,6,11,15 12,13,16
A		
X	US, 3966680, A (Minnesota Mining and Manufacturing Company), 29 June, 1976 (29.06.76) & GB, 1418593, A & FR, 2324663, A1	1-3,9,11,14, 15,17 12,13,16
A		
X	US, 3826788, A (Ciba-Geigy AG), 30 July, 1974 (30.07.74), Column 1, lines 43 to 64; column 5, lines 64-75 & CH, 574759, A3 & CA, 1004669, A1 & FR, 2132420, B1 & GB, 1378440, A & JP, 55-36974, B2	1-6,11,14,15, 17 12,13,16
A		
A	SAIGO, K., et.al., "New method for the preparation of carboxylic esters", Bull. Chem. Soc. Jpn., 1977, Vol.50, No.7, p.1863-1866	1-17
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 26 April, 2000 (26.04.00)		Date of mailing of the international search report 16.05.00
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00834

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 410182, A2 (Research Cooperation Technologies Incorporated), 30 January, 1991 (30.01.91) & JP, 3-81289, A & CA, 2020650, A1	6,8,10
A	JP, 50-82087, A (LABORATORIOS FENER, S.L.), 03 July, 1975 (03.07.75) & ES, 419149, A1 & NL, 7412848, A	7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00834

Int.Cl⁷ C07C233/09, C07D501/06, B01J31/02,
C07K1/10

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/00834

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07B41/12, C07B43/06, C07C231/02, C07C233/11,
C07C233/05, C07C233/65, C07C235/46, C07C235/54,
C07C231/12, C07C233/47, C07C269/06, C07C271/22,

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07B41/12, C07B43/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	KAMINSKI, Z. J., et.al., "A Study on the Activation of Carboxylic Acids by Means of 2-Chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine and 2-Chloro-4,6-diphenoxy-1,3,5-triazine", J. Org. Chem., 1998, Vol. 63, No. 13, p. 4248-4255	1, 6, 11, 15
A		12, 13, 16
X	US, 3966680, A (Minnesota Mining and Manufacturing Company), 29. 6月. 1976 (29. 06. 76) & GB, 1418593, A & FR, 2324663, A1	1-3, 9, 11, 14, 15, 17
A		12, 13, 16

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 04. 00

国際調査報告の発送日

16.05.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

原 健司

4H

9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US, 3826788, A (Ciba-Geigy AG), 30. 7月. 1974 (30.07.74)第1欄第43-64行及び第5欄第64-75行& CH, 57475	1-6、11、14、15、17
A	9, A3 & CA, 1004669, A1 & FR, 2132420, B1 & GB, 1378440, A & JP, 55-36974, B2	12、13、16
A	SAIGO, K., et.al.; "New method for the preparation of carboxylic esters", Bull. Chem. Soc. Jpn., 1977, Vol.50, No.7, p.1863-1866	1-17
A	EP, 410182, A2 (Research Corporation Technologies Incorporated), 30. 1月. 1991 (30.01.91)& JP, 3-81289, A & CA, 2020650, A1	6、8、10
A	JP, 50-82087, A (ラボラトリオス・フエルレル・エス・エル), 3. 7月. 1975 (03.07.75)& ES, 419149, A1 & NL, 7412848, A	7

第2ページA. 欄の続き

Int. C1⁷ C07C233/09, C07D501/06, B01J31/02,
C07K1/10